

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES
DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE
SANTE****ET
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**réunies en application de l'article L. 161-41
du code de la sécurité sociale**

Avis

3 septembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 16/07/2019, la CNEDiMTS et la CT réunies
ont adopté un projet d'avis le 25/07/2019.*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 03/09/2019.
Les commissions réunies ont adopté l'avis le 03/09/2019.*

padéliporfine**TOOKAD 183 mg, poudre pour solution injectable**

B/ 1 flacon (CIP : 3400955054573)

TOOKAD 366 mg, poudre pour solution injectable

B/ 1 flacon (CIP : 3400955054580)

Laboratoire STEBA FRANCE SAS

Code ATC	L01XD07 (Sensibilisants utilisés en photochimiothérapie/radiothérapie)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication revendiquée	« TOOKAD est indiqué en monothérapie chez des patients adultes présentant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral et non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans et : - un stade clinique T1c ou T2a ; - score de Gleason ≤ 6, fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution ; - PSA ≤ 10 ng/ml ; - 3 carottes positives pour le cancer, avec une longueur maximale de tissu tumoral par carotte inférieure à 5 mm OU 1-2 carottes positives pour le cancer avec une carotte envahie à plus de 50 % OU une densité de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	TOOKAD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les alternatives recommandées dans la prise en charge du cancer de la prostate de bas risque sont la surveillance active, la prostatectomie radicale, la radiothérapie, la curiethérapie. En l'état actuel du dossier, l'inter-commission considère que le niveau de preuve des données disponibles est insuffisant pour modifier la prise en charge actuelle en intégrant la VTP avec TOOKAD dans la stratégie thérapeutique compte tenu : - des résultats exploratoires versus la surveillance active montrant un contrôle carcinologique non optimal dans le sous-groupe post hoc correspondant à la population de l'indication AMM (cf. 09.5 Résumé et discussion) ; - du profil de tolérance avec des événements indésirables graves survenant chez près d'un patient sur 3 dans le groupe VTP-TOOKAD ; - des modalités de suivi après traitement par VTP avec TOOKAD qui sont similaires à celles de la surveillance active ; - du risque potentiel de compromettre l'efficacité et la tolérance d'un traitement radical ultérieur (chirurgie ou radiothérapie) en cas de progression après une VTP avec TOOKAD, dans un contexte où le taux de survie à 10 ans est excellent (99%) avec la prise en charge actuelle de ces cancers à bas risque d'évolution ; - de l'absence de donnée de comparaison directe aux options thérapeutiques disponibles (autres que la surveillance active) qui permettent un contrôle carcinologique optimal à long terme ou à la curiethérapie dont les critères d'éligibilité recouvrent ceux de l'indication de l'AMM de TOOKAD. Par conséquent, en l'état actuel des données disponibles, l'utilisation de TOOKAD dans le cadre d'une VTP n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral chez des patients non traités précédemment et ayant une espérance de vie ≥ 10 ans.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/11/2017 Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) : voir chapitre 08.3.3. Des études d'efficacité post-autorisation (PAES) devront être réalisées dans le cadre du PGR considérant la courte durée de suivi et le risque potentiel que la VTP avec TOOKAD compromette les traitements locaux à visée curative (cf. paragraphe 09.4 Programme d'études).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Réservé à un usage hospitalier. Il doit être administré exclusivement par des professionnels formés à la thérapie photodynamique à visée vasculaire (VTP). Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.	
Classification ATC	L L01 L01X L01XD L01XD07	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Autres agents antinéoplasiques Sensibilisants utilisés en photochimiothérapie/radiothérapie padéliporfine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités des spécialités TOOKAD, médicament à base de padéliporfine (183 mg et 366 mg), poudre pour solution injectable dans l'indication « patients adultes présentant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral et non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans et :

- un stade clinique T1c ou T2a ;
- score de Gleason ≤ 6 , fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution ;
- PSA ≤ 10 ng/ml ;
- 3 carottes positives pour le cancer, avec une longueur maximale de tissu tumoral par carotte inférieure à 5 mm
OU
1-2 carottes positives pour le cancer avec une carotte envahie à plus de 50 %
OU
une densité de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.»

Le mode d'action de la thérapie photodynamique à visée vasculaire (VTP) repose sur l'activation par une onde lumineuse non thermique spécifique (753 nm) du médicament photosensibilisant TOOKAD (padéliporfine), émise par des fibres optiques laser introduites à travers le périnée dans la prostate sous guidage échographique et anesthésie générale au bloc opératoire.

Les spécialités TOOKAD ainsi que les dispositifs médicaux nécessaires pour leur utilisation dans le cadre d'une thérapie photodynamique à visée vasculaire ont été examinés lors de la séance du 16 juillet 2019 de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé et de la commission de la transparence réunies en application de l'article L. 161-41 du code de la sécurité sociale (ci-après inter-commission). Ces dispositifs médicaux font l'objet d'un avis séparé.

A noter que le laboratoire STEBA avait déposé une demande d'ATU de cohorte auprès de l'ANSM pour les spécialités TOOKAD (padéliporfine), dans le traitement focal du cancer de la

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

prostate, en phase précoce en décembre 2013. Sur la base des données fournies issues d'études de phase II et compte tenu de l'existence de thérapies focales disponibles en pratique médicale courante ou dans le cadre d'essais cliniques, la demande a abouti à un avis négatif du GTOH de l'ANSM le 30 janvier 2015¹. Le laboratoire avait alors retiré sa demande en avril 2015.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« **TOOKAD est indiqué en monothérapie chez des patients adultes présentant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral et non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans et :**

- **un stade clinique T1c ou T2a,**
- **score de Gleason ≤ 6 , fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution,**
- **PSA ≤ 10 ng/ml,**
- **3 carottes positives pour le cancer, avec une longueur maximale de tissu tumoral par carotte inférieure à 5 mm OU 1-2 carottes positives pour le cancer avec une carotte envahie à plus de 50 % OU une densité de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³ . »**

04 POSOLOGIE

« **TOOKAD est réservé à un usage hospitalier. Il doit être administré exclusivement par des professionnels formés à la thérapie photodynamique à visée vasculaire (VTP).**

Posologie

La posologie recommandée pour **TOOKAD** est une dose unique de 3,66 mg/kg de padéliporfine. **TOOKAD** est administré dans le cadre d'une VTP focale. L'intervention de VTP est effectuée sous anesthésie générale après préparation rectale. Le médecin peut décider de prescrire des antibiotiques en prophylaxie et des alphasbloquants.

La répétition du traitement du même lobe ou le traitement séquentiel du lobe controlatéral de la prostate ne sont pas recommandés (voir RCP).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique. L'exposition à la padéliporfine est supposée être plus élevée et/ou prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être fournie. **TOOKAD** doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

TOOKAD est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une cholestase a été diagnostiquée.

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale de **TOOKAD** est minime; aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Ce médicament contient du potassium. Cela doit être pris en compte (voir RCP).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir RCP).

Mode d'administration

TOOKAD est administré par voie intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution de **TOOKAD** avant administration, voir la rubrique 6.6.

¹ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1e6394f1fe68ed5d819edec000dd20db.pdf

Illumination pour la photoactivation de TOOKAD

La solution est administrée par une injection intraveineuse d'une durée de 10 minutes. Ensuite, la prostate est aussitôt illuminée durant 22 minutes et 15 secondes par une lumière laser à 753 nm transmise par des fibres optiques interstitielles via un équipement laser à une puissance de 150 mW/cm de fibre et une énergie de 200 J/cm.

La planification du positionnement des fibres optiques doit être effectuée au début de l'intervention, au moyen du logiciel de planification de traitement. Durant l'intervention, le nombre et la longueur des fibres optiques sont sélectionnés en fonction de la forme et de la taille de la prostate et les fibres optiques sont insérées dans la glande prostatique par voie transpérinéale sous guidage échographique afin d'obtenir un indice de densité de lumière (LDI) ≥ 1 dans le tissu cible. Le traitement ne doit pas être entrepris chez les patients pour lesquels il est impossible d'obtenir un LDI ≥ 1 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

05 CONTRE-INDICATIONS

« Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.

Toute intervention antérieure sur la prostate ayant pu endommager le sphincter urinaire interne, y compris une résection transurétrale de la prostate (RTUP) réalisée pour traiter une hypertrophie bénigne de la prostate.

Traitement actuel ou antérieur du cancer de la prostate.

Patients chez lesquels une cholestase a été diagnostiquée.

Aggravation en cours d'une maladie inflammatoire de l'intestin touchant le rectum (voir rubrique 4.4 du RCP).

Toute contre-indication à l'anesthésie générale ou aux procédures invasives. »

06 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Les modalités de suivi après VTP avec TOOKAD sont précisées dans le RCP de TOOKAD, tel que ci-dessous :

« À la suite d'une VTP avec TOOKAD, les patients doivent être surveillés, par toucher rectal et dosage du PSA sérique avec évaluation de la cinétique du PSA (temps de doublement du PSA et vélocité du PSA). Le PSA doit être contrôlé tous les 3 mois pendant les 2 premières années suivant la VTP, puis tous les 6 mois afin d'évaluer la cinétique du PSA [temps de doublement du PSA (PSADT) et vélocité du PSA]. La réalisation d'un toucher rectal (TR) est recommandée au moins une fois par an ou à une fréquence plus élevée en cas d'indication clinique. Une biopsie de routine est recommandée 2-4 ans et 7 ans après la VTP et des biopsies supplémentaires seront pratiquées sur la base de l'examen clinique et du contrôle du PSA. Une IRM multiparamétrique peut être utilisée afin d'aider à la prise de décisions mais, pour l'instant, ne remplace pas la biopsie. En cas de biopsies positives, les patients dépassant le seuil du risque bas (c'est-à-dire avec un SG > 6 , > 3 carottes positives ou au moins une carotte avec une longueur de tissu tumoral > 5 mm) devront être orientés vers un traitement radical. »

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^{ème} cause de décès liée au cancer chez les hommes. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans.

La classification de d'Amico² permet de classer les tumeurs localisées par taille et risque évolutif vers un cancer métastatique.

Cette classification est basée sur les critères suivants :

- la classification clinique TNM (Tumeur, Nodule, Métastase) : T décrit la taille de la tumeur, N correspond à la présence ou non de cellules cancéreuses dans la région nodulaire et M correspond à la présence ou l'absence de métastase. Les cancers localisés sont définis par l'un des scores suivants³ : T1/N0/M0, T2/N0/M0, T3a/N0/M0 sachant :
 - T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ;
 - T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ;
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA ;
 - T2a : tumeur limitée à la moitié d'un lobe ou moins suite à un examen par toucher rectal ;
 - T2b : tumeur occupant plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe suite à un examen par touche rectal ;
 - T2c : atteinte des deux lobes suite à un examen par touche rectal ;
 - T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale (absence d'atteinte des vésicules séminales ou autre organe).
- la valeur du PSA sérique totale ;
- le score de Gleason déterminé à l'examen anatomopathologique de la biopsie, selon les aspects architecturaux de la tumeur, plus ou moins différenciés : pour chaque tranche de biopsie, deux grades entre 1 et 5 sont définis en fonction des types cellulaires observés (3, 4 et 5 correspondant aux formes cancéreuses par ordre croissant de sévérité). Le premier grade correspond au type cellulaire prépondérant et le deuxième grade caractérise le second type cellulaire le plus fréquent. Le score de Gleason de la tranche de biopsie correspond à la somme de ces deux grades. Le score global de Gleason du patient correspond au plus haut score trouvé à travers toutes les tranches de biopsie.

Basés sur ces 3 critères, 3 à 4 niveaux de risque sont identifiés au sein des recommandations françaises^{4,5}, européennes^{6,7} et internationales⁸. Les niveaux de risque des cancers localisés de la prostate sont présentés dans le tableau 1 ci-après.

² UroFrance. Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate. <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html>

³ The Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. 2018

⁴ Rozet F. et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate - actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate

⁵ Guide ALD n°30 : Cancer de la prostate, HAS, INCA, janvier 2012

⁶ Sanda M.G. et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. J Urol. 2018 ; 199(3) : 683-90

⁷ Mottet N. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2017

⁸ National Comprehensive Cancer Network. Guidelines (NCCN). Prostate Cancer. 2019

Tableau 1. Niveau de risque des cancers de la prostate localisés selon les recommandations

Risques évolutifs	Caractéristiques
Très bas risque	PSA < 10 ng/mL Score de Gleason ≤6 Stade clinique T1c Nombre de carottes positives ≤ 2 Taux de carottes par cancer ≤ 50% Densité PSA <0,15 ng/mL/g
Bas risque	PSA < 10 ng/mL Score de Gleason ≤6 Stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL Score de Gleason 7 Stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL Score de Gleason > 7 (8,9 ou 10) Stade clinique T2c

Certaines recommandations notamment américaines⁸ distinguent le stade « à très bas risque » du stade « bas risque ». La distinction avec le score « à bas risque » réside dans la restriction des patients au stade clinique T1c (versus T1c et T2a pour le bas risque), dans le nombre de carottes positives avec ≤ 50% cancer par carotte (≤ 2 pour le très bas risque versus pas de restriction pour le bas risque) et dans la densité PSA (< 0,15 ng/mL/g pour le « très bas risque » et pas de restriction pour le « bas risque »). Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de consensus international concernant la distinction des stades « à très bas risque » et « à bas risque ». Le stade « à très bas risque » est défini par les guidelines américaines NCCN et utilisé par l'Association Européenne d'Urologie (EAU) dans ses recommandations de pratiques cliniques⁷ afin de différencier les options thérapeutiques pour ces 2 niveaux de risque. En effet, les patients « à très bas risque » ayant une espérance de vie de plus de 10 ans relèvent plus particulièrement de la surveillance active. Cette distinction entre le « bas risque » et le « très bas risque » n'est cependant pas utilisée par l'AFU dans ses dernières recommandations⁹ qui se limite à la classification de d'Amico (risque bas, intermédiaire, élevé).

Le cancer de la prostate à bas risque (incluant bas et très bas risque) concerne environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués selon des données¹⁰ basées sur l'examen systématique des biopsies de la prostate dans 5 centres français sur l'ensemble de l'année 2013 (soit un faible échantillon de 985 hommes mais avec l'avantage de disposer d'une donnée récente sur une population française). Il est généralement d'évolution lente, présente un excellent taux de survie à 10 ans (99%^{11, 12, 13, 14}) et un risque faible d'évolution vers une forme métastatique.

De ce fait, la surveillance active fait partie des quatre possibilités thérapeutiques recommandées à ce stade de la maladie à côté de la prostatectomie radicale, la curiethérapie et la radiothérapie radicale.

⁹ Rozet F. et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate - actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate

¹⁰ Léon P. 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

¹¹ Hamdy F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 ; 375(15) : 1415-24

¹² Donovan J.L. et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 ; 375(15) : 1425-37

¹³ Wilt T.J. et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 ; 377(2) : 132-42

¹⁴ Godtman R.A. 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

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme. L'objectif de la prostatectomie totale est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection.

Ces interventions ont des risques d'effets indésirables, principalement sur la vessie, sur l'intestin et sur le fonctionnement sexuel. Les événements incluent une dysfonction érectile dans 30 à 90% des cas, une incontinence urinaire dans 5 à 35% des cas et des symptômes rectaux chez 1 à 11% des patients traités¹⁵.

Depuis de nombreuses années des thérapies focales ablatives telles que la cryothérapie et les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ont été développées mais leur utilisation ne fait pas consensus dans toutes les recommandations. Certaines recommandations européennes les préconisent comme options thérapeutiques alternatives pour les patients à faible risque qui ne sont pas aptes à la chirurgie ou à la radiothérapie¹⁵.

Disposer d'alternatives thérapeutiques préservant les organes de voisinage à la prostate tout en garantissant un contrôle carcinologique total similaire à la prostatectomie radicale, avec un recul à long terme (10 ans), est un enjeu important dans la prise en charge du cancer de la prostate à faible risque. Le besoin médical est considéré comme partiellement couvert chez les patients ayant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans.

08 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

08.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament disposant d'une AMM superposable à celle de TOOKAD.

08.2 Compareurs non médicamenteux

Les compareurs non médicamenteux de TOOKAD sont :

- la surveillance active
- la chirurgie radicale
- la radiothérapie radicale
- la curiethérapie
- la cryothérapie (technique en cours d'évaluation)
- les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)¹⁶

A noter que la thérapie focale par cryothérapie ou par HIFU ne fait pas consensus dans toutes les recommandations. Certaines recommandations européennes les préconisent comme options thérapeutiques alternatives pour les patients à faible risque qui ne sont pas aptes à la chirurgie ou à la radiothérapie¹⁵.

► Conclusion

La surveillance active, la chirurgie radicale, la radiothérapie radicale et la curiethérapie sont les compareurs cliniquement pertinents de TOOKAD.

Il n'existe pas de compareur médicamenteux.

¹⁵ EPAR TOOKAD 2017

¹⁶ En France, l'HIFU bénéficie d'un forfait innovation qui encadre sa pratique dans le cadre d'une étude clinique observationnelle

09 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

A la date de soumission du dossier, ces spécialités **TOOKAD** ne disposent pas d'AMM aux Etats-Unis (soumission prévue au premier semestre 2019).

TOOKAD dispose d'une AMM :

- en Israël depuis le 30/07/2017 dans l'indication suivante :
« **TOOKAD** soluble est indiqué chez des patients adultes présentant un cancer de la prostate localisé à bas risque, unilatéral avec une espérance de vie ≥ 10 ans et :
 - un stade clinique jusqu'à T2a ;
 - score de Gleason ≤ 6 , fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution ;
 - PSA ≤ 10 ng/ml ;
 - jusqu'à 3 carottes positives indépendantes ;
 - une IRM prostatique multiparamétrique 3T sans sonde endo-rectale montrant une IRM normale ou une tumeur unilatérale sans signe d'atteinte des vésicules capsulaires ou séminales ou de tumeur métastatique des ganglions lymphatiques. »

TOOKAD est administré au cours d'une thérapie photodynamique à visée vasculaire.

- au Mexique depuis le 12/11/2015 dans l'indication suivante :
« Traitement du cancer de la prostate localisé (score de Gleason ≤ 6 ; score de Gleason 3+4 acceptable si aucune des biopsies ne montre que le cancer est présent sur plus de 2 carottes sur une série de 12 ou qu'aucune carotte n'a plus de 50% de cancer ; PSA ≤ 10 ng/ml, un stade clinique T1c ou T2a)
TOOKAD est réservé à une utilisation hospitalière et à une administration au cours d'une thérapie photodynamique à visée vasculaire. »

► Périmètre du remboursement

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Non Lors de son évaluation, le NICE n'a pas recommandé l'utilisation de TOOKAD pour le traitement du cancer de la prostate unilatéral à bas risque en Angleterre. L'agence a considéré qu'il n'y avait pas de place pour TOOKAD dans la stratégie thérapeutique du fait que 90% des patients nouvellement diagnostiqués dans cette indication sont pris en charge en surveillance active.	NA
Israël	Non	NA
Allemagne	Remboursement temporaire « NUB » obtenu le 13 Mars 2018, renouvelé le 30 janvier 2019 pour l'année 2019 ¹⁷	Indication de l'AMM européenne
Pays-Bas	Non évalué	NA
Belgique	Non évalué	NA
Espagne	Non évalué	NA
Italie	Évaluation en cours	Indication de l'AMM européenne
Israël	Non	NA

NA : non applicable

¹⁷ Dossier du laboratoire

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude pivot comparative PCM301 ainsi que des données de suivi (PCM301 FU5), analysée ci-après.

010.1 Efficacité : étude pivot PCM301

Référence ¹⁸	Etude PCM301 Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E et al. Padeliporfin Vascular-Targeted Photodynamic Therapy versus Active Surveillance in Men with Low Risk Prostate Cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, randomisée en ouvert, ayant comparé l'efficacité de la thérapie photodynamique par TOOKAD (padeliporfine) à la surveillance active chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à bas risque.
Date et durée de l'étude	L'étude a été réalisée entre le 8 mars 2011 et le 25 juin 2015.
Objectif de l'étude	Les objectifs principaux étaient les suivants : - co-objectif primaire A : évaluer l'impact de la VTP avec TOOKAD, sur le taux d'absence de cancer défini sur la base de l'histologie comparée à la surveillance active ; - co-objectif primaire B : déterminer la différence en termes de taux d'échec de traitement associé à la progression observée de la maladie chez les patients traités par VTP avec TOOKAD comparé aux patients sous surveillance active.
Principaux critères d'inclusion	Patient atteint d'un cancer de la prostate de bas risque avec : - un adénocarcinome de la prostate de score de Gleason de 3+3 maximum, - deux ou trois carottes positives pour le cancer et une longueur maximale de tissu tumoral par carotte de 5 mm (au moins 3 mm pour les patients n'ayant qu'une seule carotte positive), - stade clinique de la maladie jusqu'à T2a, - PSA ≤ 10 ng/ml, - prostate de volume supérieur ou égal à 25 cc et inférieur à 70 cc.
Principaux critères de non inclusion	- tout traitement antérieur ou actuel du cancer de la prostate, - toute intervention chirurgicale sur une hypertrophie bénigne de la prostate, - une espérance de vie inférieure à 10 ans, - toute contre-indication à l'anesthésie générale
Cadre et lieu de l'étude	10 pays européens (47 centres dont 17 français)
Produits étudiés et randomisation	Les patients ont été randomisés entre les deux groupes suivant un ratio 1:1. La randomisation centrale a été stratifiée par centre suivant des blocs équilibrés de taille variable à l'aide d'un système de répartition indépendant informatique : - <u>groupe VTP - TOOKAD (padeliporfine) : l'intervention par thérapie photodynamique (VTP)</u> consistait en une perfusion IV de 4 mg/kg de TOOKAD pendant 10 minutes suivie d'une illumination de 22 minutes 15 secondes par une lumière laser à 753 nm et 200 J/cm de fibre transmise au moyen de fibres optiques interstitielles, introduites par voie transpérinéale dans la glande prostatique, sous anesthésie générale. En cas de maladie unilatérale, le traitement focal d'un seul lobe devait être appliqué. En cas de maladie bilatérale (détecté lors de l'admission ou durant le suivi), un

¹⁸ Abdel-Rahmène Azzouzi, Sébastien Vincendeau, Eric Barret et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomized controlled trial Lancet Oncol. 2017 ; 18(2) : 181-91

Gill I.S. et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. J Urol. 2018 ; 200(4) : 786-93

	traitement bilatéral devait être appliqué, soit simultanément soit consécutivement. La répétition du traitement sur les lobes positifs au cancer lors de la visite à 12 mois était autorisée. - groupe comparateur : surveillance active (SA) consistait en une série de mesures de la valeur absolue du PSA et une biopsie prostatique guidée par échographie à 12 et 24 mois. Il est à souligner que les stratégies de biopsie à haute résolution (telles que stipulées dans le libellé de l'indication AMM) sont fondées sur les meilleures pratiques actuelles, telles que l'IRM multiparamétrique ou des biopsies étendues. <u>Suivi</u> Dans les 2 groupes de traitement, les patients ont été suivis pendant environ 24 mois après la randomisation : - biopsie prostatique guidée par échographie à 12 et 24 mois (au-delà de 24 mois, le protocole de l'étude ne prévoyait pas de biopsie à réaliser obligatoirement) ; - mesure du PSA et toucher rectal tous les 3 mois.
Critères de jugement principaux	L'étude avait deux co-critères d'évaluation principaux évalués à 24 mois : - <u>critère d'évaluation principal A</u> : le taux d'absence de cancer défini sur la base de l'histologie à 24 mois, - <u>critère d'évaluation principal B</u> : la différence de taux d'échec de traitement associé à la progression observée d'un cancer de la prostate à bas risque vers un risque modéré ou élevé sur 24 mois de suivi. Le cancer de la prostate à risque modéré/élevé était défini par l'une des situations suivantes : > 3 carottes clairement positives pour le cancer ; grade primaire ou secondaire de Gleason ≥ 4 ; au moins une longueur de tissu tumoral > 5 mm dans une carotte ; PSA > 10 ng/ml sur 3 mesures consécutives ; cancer de la prostate de stade T3 ; métastases ; décès lié au cancer de la prostate.
Critères de jugement secondaires exploratoires	- nombre de sujets ayant reçu un traitement radical (tout traitement radical pour le cancer de la prostate autre que le traitement auquel le sujet a été randomisé, incluant la chirurgie, la radiothérapie [faisceau externe, brachythérapie], ablation totale par ultrasons focalisés de haute intensité ou cryothérapie) - proportion de sujets présentant un événement grave lié au cancer de la prostate : extension du cancer à T3, métastases, ou décès liés au cancer de la prostate - évolution du score moyen des patients pour chacun des questionnaires suivants : le score IIEF-15 (score de fonction érectile) et le score IPSS (score de morbidité urinaire) - évaluation de la qualité de vie selon l'échelle EQ5D.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur le co-critère de jugement principal B : le taux estimé de progression de la maladie a été de 15% sur deux ans dans le groupe surveillance active et 5% dans le groupe VTP avec TOOKAD. La taille de l'échantillon calculée était de 400 patients (200 par groupe) avec l'observation d'au moins 40 progressions de cancer, grâce à l'évaluation histologique d'au moins 150 patients par bras à 24 mois.
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés entre les deux groupes suivant un ratio 1:1. La randomisation centrale a été stratifiée par centre suivant des blocs équilibrés de taille variable à l'aide d'un système de répartition indépendant informatique.
Méthode d'analyse des résultats	Les différentes populations d'analyses utilisées selon les critères de jugement sont les suivantes : - l'analyse principale de l'étude était prévue en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés dans l'étude. Tous les tests statistiques étaient bi-variés, avec un seuil de significativité à 5% (méthode Hochberg d'ajustement du risque alpha). - la population d'analyse de la tolérance était prévue pour tous les patients randomisés dans le groupe VTP avec TOOKAD (paséliporfine) ayant reçu toute dose de TOOKAD ou débuté toute procédure de traitement (y compris l'anesthésie pré-intervention) ainsi que tous les sujets de la population randomisés dans le groupe sous surveillance active. Les sujets étaient

	analysés comme traités.
	Par ailleurs, l'analyse d'un sous-groupe de patients, appelé « population validée par l'AMM » correspond aux patients ayant une tumeur unilatérale, à bas risque (avec exclusion des patients « à très bas risque »). Ce sous-groupe représente 38% (158/413) de la population totale de l'étude. Cette analyse n'était pas prévue dans le protocole initial et est donc post hoc.

Résultats

► Effectifs et caractéristiques des patients

Un total de 413 patients a été inclus dans l'étude et randomisé en deux groupes :

- 206 dans le groupe VTP avec TOOKAD (padéliporfine),
- 207 dans le groupe surveillance active.

Dix patients du groupe VTP avec TOOKAD n'ont pas reçu le traitement pour diverses raisons, principalement : le retrait de l'étude, la non-observance et évolution de l'état de santé du patient vers des critères d'exclusion (pathologies, score de Gleason, etc.).

Dans la population en ITT, les patients étaient âgés en moyenne de 63,5 ans [44 ; 85] et le délai depuis le diagnostic était de 6,18 mois avec un intervalle allant de 0,2 à 54,2 mois.

L'AMM ayant retenu¹⁹ un sous-groupe analysé en post-hoc de l'étude (n=158 ; 38%) et correspondant aux patients présentant un cancer de la prostate localisé, à bas risque et unilatéral, à l'exclusion du très bas risque, les résultats exploratoires de ce sous-groupe seront présentés simultanément avec l'analyse ITT (prévue au protocole) de cette étude.

Tableau 2. Caractéristiques à l'inclusion des patients : population ITT et sous-groupe retenu pour l'indication validée par l'AMM

Caractéristiques	Population totale en ITT N = 413		Sous-groupe post hoc : Patients correspondant à l'indication validée par l'AMM N=158	
	groupe VTP- TOOKAD	groupe surveillance active	groupe VTP- TOOKAD	groupe surveillance active
	n = 206	n = 207	n = 80	n = 78
Âge (années)				
Moyenne (ET)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervalle : min, max	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Patients de plus de 75 ans, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Indice de masse corporelle (kg/m ²)				
Moyenne (ET)	26,47 (3,337)	27,34 (3,947)	26,05 (3,328)	26,47 (3,360)
Intervalle : min, max	18,8 ; 38,6	18,8 ; 44,8	18,8 ; 37,5	19,3 ; 40,6
Unilatéralité ou bilatéralité de la maladie				
Maladie unilatérale, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Maladie bilatérale, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Sans objet ^a	Sans objet ^a
Stades cliniques				
T1, n (%)	178 (86,4)	180 (87,0)	66 (82,5)	71 (91,0)
T2a, n (%)	28 (13,6)	27 (13,0)	14 (17,5)	7 (9,0)
Nombre total de carottes positives				

¹⁹ Cf. rapport d'évaluation européen de TOOKAD (EPAR) en page 10/146 (indication initialement demandée par le laboratoire) et en page 95/146 (modification de la demande du laboratoire dans le cadre de la procédure d'AMM pour solliciter une indication dans une population restreinte aux patients ayant un cancer de la prostate unilatéral et à l'exclusion des patients à très bas risque).

Moyenne (ET)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervalle : min, max	1 ; 3	1 ; 3	1 ; 3	1 ; 3
Volume estimé de la prostate (cc)				
Moyenne (ET)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervalle : min, max	25 ; 70	25 ; 70	25 ; 68	25 ; 66
PSA (ng/ml)				
Moyenne (ET)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervalle : min, max	0,1 ; 10,0	0,5 ; 10,0	1,0 ; 10,0	3,1 ; 10,0

^a La population de l'étude correspondant à l'indication AMM du médicament n'inclut pas les cancers de la prostate bilatéraux.

► Résultats sur les co-critères de jugement principaux (avec contrôle de l'inflation du risque alpha et évaluation en aveugle)

1) Co-critère de jugement principal A : absence de cancer défini sur la base de l'histologie - absence de tout résultat histologique positif d'un cancer à 24 mois.

A 24 mois, dans la population totale de l'étude (en ITT), le pourcentage de biopsies négatives dans l'ensemble de la prostate (co-critère de jugement principal A) a été de 49% dans le groupe VTP-TOOKAD versus 13,5% dans le groupe surveillance active, RR=3,62 IC_{95%} [2,50 ; 5,26], p<0,001 (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Taux d'absence de cancer défini sur la base de l'histologie à 24 mois (biopsies négatives) : population ITT et sous-groupe retenu pour l'indication validée par l'AMM

Effectifs, n (%)	Population totale en ITT		Sous-groupe post hoc : Patients correspondant à l'indication validée par l'AMM N=158	
	N = 413			
	groupe VTP- TOOKAD n = 206	groupe surveillance active n = 207	groupe VTP- TOOKAD n = 80	groupe surveillance active n = 78
Co-critère de jugement principal A : Biopsies négatives dans l'ensemble de la prostate à 24 mois, n (%)	101 (49,0)	28 (13,5)	36 (45,0)	8 (10,3)
Risque relatif [IC _{95%}], p	3,62 [2,50 ; 5,26], < 0,001 Co-critère de jugement principal A		Non applicable	
Critères exploratoires				
Biopsies négatives dans le lobe traité*, n (%)	129 (62,6)	40 (19,3)	52 (65,0)	11 (14,1)
Biopsies positives dans le lobe traité*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
Biopsies positives dans l'ensemble de la prostate, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Pas de résultat de biopsie, n (%) :	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
- patients ayant reçu une thérapie radicale, d'où l'absence de biopsie	12 (5,8)	55 (26,6) ^a	6 (7,5)	27 (34,6)
- autres raisons ^b	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)

* Dans le groupe comparateur, les lobes dits traités étaient les lobes présentant une tumeur localisée à l'inclusion.

^a Sur les 60 patients ayant subi une thérapie radicale, cinq ont néanmoins eu une biopsie à 24 mois ;

^b Par exemple : retrait de l'étude, raison médicale, refus du sujet.

Il est à noter que l'absence de biopsie à 24 mois était de 18,4% dans le groupe VTP-TOOKAD et de 41,5% dans le groupe surveillance active. Ce nombre de patients pour lesquels les résultats de biopsie n'étaient pas disponibles s'explique en grande partie par le nombre de patients traités par thérapie radicale au cours du suivi, notamment dans le groupe surveillance active : le recueil des résultats de biopsie était alors impossible.

Dans le sous-groupe post-hoc retenu par l'AMM (tumeur unilatérale et à bas risque), l'analyse a suggéré, à 24 mois, un pourcentage de biopsies négatives :

- dans l'ensemble de la prostate de 45% (36/80) dans le groupe VTP-TOOKAD et de 10,3% (8/78) dans le groupe surveillance active ;
- dans le lobe traité de 65% (52/80) dans le groupe VTP-TOOKAD et de 14,1% (11/78) dans le groupe surveillance active (absence de contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses notamment pour cette analyse faite sur un critère exploratoire dans un sous-groupe post-hoc).

2) **Co-critère de jugement principal B : différence en termes de taux d'échec de traitement associé à la progression observée de la maladie sur 24 mois**

Dans la population de l'étude (en ITT), le pourcentage de progression (co-critère de jugement principal B) a été de 28% dans le groupe VTP-TOOKAD versus 58,5% dans le groupe surveillance active (RR=0,17 ; IC_{95%} [0,12 ; 0,27], p < 0,001), cf. Tableau 4.

L'inter-commission remarque que les pourcentages observés sont différents de ceux pris en compte dans les hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires dans le plan d'analyse statistique (pourcentage de progression estimé à 5% pour TOOKAD²⁰ et pourcentage attendu de 15% pour la surveillance active²¹, sur 2 ans).

Tableau 4. Différence de taux d'échec de traitement associé à la progression observée de la maladie à 24 mois : résultats dans la population ITT (analyse principale) et résultats exploratoires dans le sous-groupe retenu pour l'indication validée par l'AMM

	Population totale en ITT N = 413		Sous-groupe post hoc : Patients correspondant à l'indication validée par l'AMM* N=158	
	groupe VTP- TOOKAD n = 206	groupe surveillance active n = 207	groupe VTP- TOOKAD n = 80	groupe surveillance active n = 78
Co-critère de jugement principal B : Nombre de sujets dont la maladie a progressé à 24 mois, n (%)	58 (28,2)	121 (58,5)	27 (33,8)	53 (67,9)
Risque relatif [IC _{95%}], p	0,34 [0,24 ; 0,46] p < 0,001 Co-critère de jugement principal B		Non applicable	
Critères exploratoires				
Progression de score de Gleason ≥ 7, n (%)	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Nombre de patients dont la maladie a progressé dans le lobe traité* à 24 mois, n(%)	24 (11,7)	90 (43,5)	7 (8,8)	39 (50,0)

* Dans le groupe comparateur, les lobes dits traités étaient les lobes présentant une tumeur localisée à l'inclusion.

²⁰ sur la base des études de phase II (CSR page 40/108)

²¹ En tenant compte d'un modèle développé par le laboratoire, du pourcentage de sujets ayant recours à un traitement radical dans les études sur la surveillance active (25 à 38% sur 2 à 5 ans) et considérant que la moitié y a recours en raison d'une progression (CSR page 40/108)

Dans le sous-groupe retenu par l'AMM (tumeur unilatérale et à bas risque), l'analyse a suggéré, à 24 mois, un pourcentage de progression de la maladie de 33,8% dans le groupe VTP-TOOKAD et de 67,9% dans le groupe surveillance active. Comme mentionné précédemment, il convient de considérer les résultats obtenus dans la population ITT pour estimer au mieux la quantité d'effet dans le sous-groupe validé par l'AMM.

► Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (sans contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses)

Dans la population totale (en ITT), le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement radical²² à 24 mois a été de 5,8% (12/206) dans le groupe VTP-TOOKAD versus 29,9% (62/207) dans le groupe surveillance active. Dans le sous-groupe retenu par l'AMM, ce pourcentage a été 7,5% (6/80) et de 35,9% (28/78) respectivement.

Des données de suivi à 60 mois du sous-groupe retenu par l'AMM suggèrent un pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à un traitement radical de 70% (56/80) dans le groupe VTP-TOOKAD et de 45% (35/78) dans le groupe surveillance active.

Par ailleurs, le dossier du laboratoire fait état d'une analyse rétrospective réalisée sur un nombre limité de patients (n=45) afin d'évaluer la faisabilité d'une prostatectomie radicale dite « de rattrapage » après une VTP avec TOOKAD. Cette analyse rétrospective a suggéré une cotation du geste chirurgical comme difficile pour le chirurgien dans un tiers des cas et facile dans deux tiers des cas. Ces données sont préliminaires et seule une étude prospective dédiée pourrait renseigner sur les conditions de la prostatectomie radicale de rattrapage à l'issue d'une VTP avec TOOKAD en raison de la taille réduite et de la fibrose de la prostate traitée par la VTP.

A cet égard, les mises en garde suivantes sont décrites dans le RCP de TOOKAD :

« La sécurité et l'efficacité d'un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) après une VTP sont incertaines. Les informations disponibles sont limitées concernant la sécurité et l'efficacité d'une prostatectomie radicale après une VTP par TOOKAD. Sur des petites séries chirurgicales, il a été rapporté des tumeurs de stade T3, des marges positives et des cas d'impuissance. Dans les 24 mois de l'étude pivot de phase III menée en Europe, aucun patient n'a subi de radiothérapie radicale après une VTP avec TOOKAD. »

010.2 Qualité de vie

Au cours de l'étude de phase III en ouvert, PCM 301, l'évolution de la qualité de vie a été mesurée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire sur la base des questionnaires IPSS (International Prostate Symptom Score) pour les effets sur la morbidité urinaire et IIEF-15 (International Index of Erectile Function pour la fonction érectile. Un recueil de données via l'échelle EQ-5D a également été réalisé à 12 et 24 mois.

Les résultats sont décrits ci-après à titre informatif uniquement, les résultats exploratoires issus de cette étude réalisée en ouvert n'ayant pas de valeur démonstrative.

A noter que les patients qui ont reçu une thérapie radicale après inclusion ont également été pris en compte pour l'évaluation à 24 mois.

- Effets sur la morbidité urinaire (IPSS, International Prostate Symptom Score)

Cette échelle compte de 0 à 35 (0 - 7 = léger ; 8 - 19 = modéré ; 20 - 35 = sévère ; la note élevée correspond à une détérioration).

Dans l'analyse intragroupe :

- dans le groupe VTP-TOOKAD : le score de l'International Prostate Symptoms Score

²² Les principales raisons du recours à un traitement radical étaient les suivantes (du plus fréquent au moins fréquent) : augmentation du score de Gleason de 2 ou plus, choix du patient, augmentation du volume de la tumeur sans modification du score de Gleason, score PSA

(IPSS) a connu une augmentation 7 jours après l'intervention par VTP-TOOKAD (de 7,6 à 14,8), tant dans la population ITT que dans le sous-groupe de patients correspondant à l'indication validée par l'AMM. Ces résultats sont revenus aux valeurs de base à partir du 6^e mois.

- dans le groupe de surveillance active : le score IPSS n'a pas connu une fluctuation significative au fil du temps (de 7,2 à 8,2).

L'analyse intergroupe à 24 mois suggère une absence de différence entre les deux groupes (différence ajustée moyenne entre les groupes : -1,2, IC_{95%} [-2,2 ; 0,3]).

Tableau 5. Effet sur la morbidité urinaire (IPSS) : résultats dans la population ITT (analyse principale) et résultats exploratoires dans le sous-groupe retenu pour l'indication validée par l'AMM

	Population totale en ITT				Patients correspondant à l'indication validée par l'AMM			
	groupe VTP- TOOKAD		groupe surveillance active		groupe VTP- TOOKAD		groupe surveillance active	
	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)
Valeur de départ	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Jour 7	180	14,8 (8,64)	Sans objet		72	14,2 (8,89)	Sans objet	
Mois 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Mois 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Mois 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Mois 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Les scores au 24^e mois incluent les patients ayant subi une thérapie radicale.

- Effet sur la fonction érectile (IIEF-15, International Index of Erectile Function)

La lecture des scores de cette échelle est comme suit : Trouble de l'érection sévère (score de 5 à 10), modéré (11 à 15), léger (16 à 20), fonction érectile normale (21 à 25) et non interprétable (1 à 4).

Dans l'analyse intragroupe :

- dans le groupe VTP-TOOKAD : les scores du domaine de la fonction érectile obtenus au questionnaire International Index of Erectile Function en quinze questions (IIEF-15) ont connus une baisse 7 jours après l'intervention par VTP-TOOKAD (de 18,6 à 11,5) puis un retour au 24^e mois à un état proche de l'état initial (de 18,6 à 15,4), tant dans la population ITT et que dans le sous-groupe de patients correspondant à l'indication validée par l'AMM.
- dans le groupe de surveillance active, le score IIEF n'a pas connu une fluctuation significative au fil du temps (de 20,6 initialement à 16,8 au 24^{ème} mois).

L'analyse intergroupe à 24 mois suggère une absence de différence entre les deux groupes (différence ajustée moyenne entre les groupes : -1,0, IC_{95%} [-2,5 ; 0,6]).

Tableau 6. Effet sur la fonction érectile (IIEF) : population ITT et sous-groupe retenu pour l'indication validée par l'AMM

	Population totale en ITT				Patients correspondant à l'indication validée par l'AMM			
	groupe VTP- TOOKAD		groupe surveillance active		groupe VTP- TOOKAD		groupe surveillance active	
	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)	n	Score moyen (ET)
Valeur de départ	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Jour 7	165	11,5 (10,96)	Sans objet		68	10,1 (10,82)	Sans objet	
Mois 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Mois 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Mois 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)

Mois 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)
----------	-----	--------------	-----	--------------	----	--------------	----	--------------

*Les scores au 24^e mois incluent les patients ayant subi une thérapie radicale.

Au total, s'agissant d'une étude ouverte, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur ces critères.

010.3 Tolérance/Effets indésirables

10.3.1 Données de tolérance issues de l'étude pivot

Les données de tolérance issues de l'étude PCM301 à 24 mois portent sur 197 patients du groupe VTP-TOOKAD et 207 du groupe surveillance active. Neuf patients randomisés dans le groupe VTP-TOOKAD n'ayant pas reçu le traitement ont été exclus de la population de tolérance.

L'incidence des événements indésirables (EI) graves a été de 30,5% (60/197) dans le groupe VTP-TOOKAD et de 10,1% (21/207) dans le groupe surveillance active.

Les EI ≥ 3 ont été notés chez 22,3% des patients du groupe VTP-TOOKAD et de 9,7% dans le groupe surveillance active, les principaux dans le groupe VTP-TOOKAD ont été la rétention urinaire (10,4%) et l'hémorragie rectale (6,8%).

Les données de suivi à 5 ans font état d'une fréquence des EI de grades ≥ 3 de 29,4% groupe VTP-TOOKAD et de 19,8% dans le groupe surveillance active.

Dans l'étude pivot PCM301, aucun effet indésirable lié à la photosensibilité n'a été relevé. Les conclusions du CHMP à propos de la photosensibilité liée à l'utilisation de TOOKAD, émises dans le rapport public d'évaluation datant de septembre 2017, sont les suivantes :

- des précautions relatives à la photosensibilité doivent être entreprises dans les 48 heures suivant la procédure VTP. Après 48 h, tous les patients peuvent retrouver une activité normale et s'exposer à nouveau à la lumière directe du soleil ;
- aucune dermatite photosensible, affection dermatologique telle que la porphyrie ou une hypersensibilité au soleil n'a été relevé durant les études cliniques ;
- la courte durée d'action de TOOKAD implique que le risque de phototoxicité accrue est contrôlé, à condition que ces patients respectent strictement les précautions contre l'exposition à la lumière.

10.3.2 Données de tolérance issues du RCP

Les événements indésirables indépendamment du stade de sévérité issus RCP sont résumés comme suit :

- Dysfonctionnement érectile

Un dysfonctionnement érectile a été noté chez 60 patients (30,5 %) du groupe VTP-TOOKAD et 16 (8,1 %) une anéjaculation.

Chez 53 patients (26,9 %), le dysfonctionnement érectile a persisté plus de 6 mois et, chez 34 d'entre eux (17,3 %), la dysfonction érectile n'avait pas encore disparu à la fin de l'étude. En restreignant l'analyse aux patients recevant une VTP unilatérale, le dysfonctionnement érectile a persisté plus de 6 mois chez 33 patients (16,8 %), et chez 17 de ces patients (8,6 %), la dysfonction érectile n'avait pas encore disparu à la fin de l'étude.

- Rétention urinaire

Une rétention urinaire a été recensée chez 30 patients (15,2 %). Le délai médian d'apparition de la rétention urinaire était de 3 jours (1-417). La durée médiane était de 10 jours (1-344).

- Infections génito-urinaires

Une infection génito-urinaire a été observée chez 20 patients (10,2 %) du groupe recevant la VTP avec TOOKAD. Chez cinq patients (2,5 %), l'infection a été considérée comme grave. Le

délai médian d'apparition des infections génito-urinaires était de 22,5 jours (4-360). La durée médiane était de 21 jours (4-197).

- Incontinence urinaire

Une incontinence urinaire (dont incontinence, incontinence urinaire d'effort et incontinence impérieuse) a été notée chez 25 patients (12,7 %).

Le délai médian d'apparition de l'incontinence urinaire était de 4 jours (1-142). Chez 18 patients, cet effet indésirable a disparu après une période médiane de 63,5 jours (1-360) tandis qu'il était encore présent à la fin de l'étude chez 7 patients. Un seul patient (0,5 %) a présenté une incontinence urinaire sévère (grade 3). Aucun de ces patients n'a eu besoin d'une opération pour remédier à l'incontinence.

- Lésion périnéale, douleur périnéale et prostatite

Une lésion périnéale et une douleur périnéale se sont manifestées chez 46 patients (23,4 %) dans l'étude européenne contrôlée de phase III. Dans certains cas, des antalgiques ont été nécessaires pour soulager la douleur périnéale ou la gêne anorectale. Un patient a présenté une douleur périnéale de grade 3 qui est apparue 35 semaines après l'intervention par VTP et a duré environ 35 semaines avant de disparaître sans séquelles.

Une prostatite est apparue chez 7 patients (3,6 %) dans l'étude pivot. Un patient a présenté une prostatite considérée comme grave qui est apparue 4 jours après l'intervention par VTP et a duré 31 jours avant de disparaître sans séquelles.

- Sténose urétrale

Une sténose urétrale modérée ou sévère s'est développée chez 2 patients (1,0 %) 5 à 6 mois après l'intervention. Une dilatation de l'urètre a été nécessaire.

10.3.3 Données issues du PGR (version 4.7)

Risques importants identifiés	- Photosensibilité - Sténose urétrale
Risques importants potentiels	- Complications de la nécrose extra-prostatique - Blessures et complications liées à la procédure - Blessures et complications liées à la procédure en raison du non-respect des instructions du fabricant de l'instrument et des directives recommandées pour la procédure VTP - Dysfonction érectile à long terme (> 6 mois) - Incontinence urinaire de longue durée (> 6 mois) - Induction d'une tumeur plus agressive par TOOKAD VTP - Difficulté de réalisation de traitement radical subséquent en raison de la taille réduite et de la fibrose de la prostate traitée par la VTP
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique - Utilisation chez les patients présentant des troubles de la coagulation et utilisation concomitante d'anticoagulants ou d'un traitement antiplaquettaire - Sécurité à long terme

010.4 Programme d'études

Considérant le manque de données à long terme, des études d'efficacité post-autorisation (PAES) devront être réalisées dans le cadre du PGR (cf. tableau ci-dessous).

Type d'étude (numéro de l'étude)	Objectifs	Nombre de centres et de participants	Calendrier prévisionnel
Etudes demandées dans le cadre de l'AMM (PAES)			
PCM301 FU5 (PAES) Extension de 5 ans du suivi de l'étude pivot PCM301	Approfondir l'étude de l'efficacité de TOOKAD à long terme et son impact sur la progression de la maladie incluant son impact potentiel sur l'efficacité des traitements radicaux ultérieurs Caractériser la tolérance à long terme Addendum : étude de biopsie approfondie pour analyser si la VTP induit des tumeurs plus agressives	ND	Date de soumission des résultats finaux : 31/12/2020
CLIN1501 PCM401 (PAES) Etude observationnelle (cohorte) prospective chez des patients ayant un cancer localisé de la prostate unilatéral et à bas risque	Evaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme (7 ans) de TOOKAD VTP Approfondir l'étude de l'efficacité de TOOKAD à long terme et son impact sur la progression de la maladie incluant son impact potentiel sur l'efficacité des traitements radicaux ultérieurs Caractériser la tolérance à long terme chez des patients atteints d'un cancer localisé de la prostate à bas risque (avec exclusion du très bas risque)	Tous les patients traités par TOOKAD qui acceptent de participer dans un maximum de 100 sites en Europe (Royaume-Uni, Allemagne, France et Espagne ; d'autres pays européens seront considérés pour atteindre la taille d'échantillon cible selon les besoins).	Date de disponibilité des résultats finaux : 31/12/2025
Autres études			
CLIN1701 PCM402 Registre international	Décrire l'utilisation de TOOKAD dans le traitement du cancer de la prostate localisé dans le cadre d'une VTP Evaluer la conformité aux indications approuvées dans la pratique clinique réelle dans chaque pays ou région concernés	Patients traités par VTP dans les 100 centres participant à l'étude en Europe (ceux de la cohorte PCM401) et environ 50 centres dans le reste du monde (Amérique latine et Israël) 8 250 patients estimés (4 500 + 3 750)	Date de fin l'étude : ND

CLIN1802 PCM404 Etude de phase IV, multicentrique, non comparative	Étude sur 12 mois du dysfonctionnement érectile, de l'incontinence urinaire et de la qualité de vie associée après VTP avec TOOKAD pour le traitement minimalement invasif du cancer de la prostate unilatéral à bas risque Evaluer la survenue et la dynamique du temps avec toxicités (incontinence urinaire de grade ≥ 2 et/ou dysfonctionnement érectile de grade ≥ 2)	20 centres dans 4 pays (Allemagne, France et 2 autres pays) 200 patients	Date de fin l'étude : ND
Dans une indication non superposable à celle de l'AMM			
CLIN1501 PCM204 Etude de phase IIb monocentrique (USA), en ouvert	Évaluer l'absence de tumeurs du cancer de la prostate de grade 4 ou 5 de Gleason détectables par biopsie, n'importe où dans la glande prostatique, après une biopsie post-traitement de 12 mois à la suite de TOOKAD VTP chez les hommes ayant un cancer de la prostate de stade 7 (3+4)	50 patients	Date de début d'étude : 02/10/2017 Date de disponibilité des premiers résultats : 2020 Date de fin l'étude : 2024

ND : non disponible

010.5 Résumé & discussion

Une étude de phase III, randomisée en ouvert, a comparé l'efficacité de la thérapie photodynamique (VTP) avec TOOKAD (padeliporfine) à la surveillance active chez 413 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à bas risque ou à très bas risque (206 dans le groupe VTP avec TOOKAD et 207 dans le groupe surveillance active).

Dans la population en ITT, les patients étaient âgés en moyenne de 63,5 ans et avaient majoritairement une tumeur de stade T1c (86,4%) et unilatérale (77,5%). La population de l'étude était hétérogène, notamment en termes de délai depuis le diagnostic et de niveau de risque (très bas risque, bas risque).

L'analyse principale prévue au protocole de l'étude a été effectuée dans la population ITT à 24 mois de suivi.

En ITT, le pourcentage de biopsies négatives à 24 mois dans les 2 lobes de la prostate (co-critère de jugement principal) a été de 49% dans le groupe VTP avec TOOKAD versus 13,5% dans le groupe surveillance active ($p < 0,001$).

Le pourcentage de progression à 24 mois (co-critère de jugement principal) été de 28% dans le groupe VTP avec TOOKAD versus 58,5% dans le groupe surveillance active ($p < 0,001$).

Les données disponibles sur le recours à un traitement radical, la morbidité urinaire et sur la fonction érectile sont exploratoires, de même que les données préliminaires au-delà de 24 mois.

La population incluse dans l'étude de phase III n'est pas superposable à celle de l'indication validée par l'AMM. En effet, l'AMM a retenu un sous-groupe analysé en post-hoc de l'étude et correspondant aux patients présentant un cancer de la prostate localisé, à bas risque et unilatéral, à l'exclusion du très bas risque (38% de la population ITT ; $n=158$ soit 80 patients dans le groupe VTP avec TOOKAD et 78 dans le groupe surveillance active). Les résultats exploratoires à 24 mois dans le sous-groupe retenu par l'AMM sont résumés comme suit :

- le pourcentage de biopsies négatives dans l'ensemble de la prostate a été de 45% (36/80) dans le groupe VTP avec TOOKAD et de 10,3% (8/78) dans le groupe surveillance active ; et le pourcentage de biopsies négatives dans le lobe traité a été de

65% (52/80) dans le groupe VTP-TOOKAD et de 14,1% (11/78) dans le groupe surveillance active ;

- le pourcentage de progression de la maladie a été de 33,8% (27/80) dans le groupe VTP avec TOOKAD et de 67,9% (53/78) dans le groupe surveillance active ;
- le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement radical à 24 mois a été de 7,5% dans le groupe VTP avec TOOKAD versus 35,9% dans le groupe surveillance active.

En termes de tolérance, l'incidence des événements indésirables graves a été de 30,5% (60/197) dans le groupe VTP par TOOKAD et de 10,1% (21/207) dans le groupe surveillance active.

Les événements indésirables ≥ 3 ont été notés chez 22,3% des patients du groupe VTP par TOOKAD et de 9,7% dans le groupe surveillance active. Les principaux dans le groupe VTP par TOOKAD ont été la rétention urinaire 10,4% et l'hémorragie rectale (6,8%).

En l'état actuel du dossier et dans le périmètre restreint de l'indication AMM, l'inter-commission souligne que la quantité de l'effet de TOOKAD est difficilement appréciable compte tenu :

- de la méthodologie utilisée : analyse post hoc d'un sous-groupe de patients de faible effectif (80 patients dans le groupe VTP avec TOOKAD et 78 dans le groupe surveillance active) représentant 38% de la population ITT ;
- du manque de sensibilité des biopsies sous guidage échographique avec une faible charge tumorale dans la mesure où 13,5% des patients du groupe surveillance active (en ITT) ont eu une négativation de la biopsie alors qu'aucun traitement anticancéreux n'a été instauré (il ne peut donc s'agir que de biopsies réalisées en dehors du territoire tumoral). Par conséquent, l'inter-commission considère qu'un doute légitime subsiste quant à l'estimation du pourcentage de patients avec négativation de la biopsie dans le groupe VTP avec TOOKAD ;

La portée des résultats est également limitée par :

- les données de suivi montrant que près d'un tiers (30%) des patients traités par TOOKAD ont eu recours à une prostatectomie radicale suite à la progression de leur tumeur dans un délai de 5 ans. L'inter-commission constate donc que la VTP par TOOKAD ne permet pas de garantir un contrôle carcinologique équivalent à une prostatectomie radicale ;
- les données limitées sur les conséquences potentielles de la cicatrisation locale après administration de TOOKAD en cas de progression de la maladie conduisant ainsi des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement radical ultérieur (chirurgie ou radiothérapie) après une VTP avec TOOKAD ;
- le surcroît de toxicité avec des EI graves (30,5%) ou de grades ≥ 3 (22,3%) dans le groupe TOOKAD versus respectivement 10,1% et 9,7% dans le groupe surveillance active ; de la survenue d'un dysfonctionnement érectile chez 30,5% (60/197) des patients du groupe VTP avec TOOKAD et une persistance pendant plus de 6 mois chez 88% (53/60) d'entre eux ;
- les données de qualité de vie qui ne sont qu'informatives (et non robustes) compte tenu du caractère ouvert de l'étude ;
- l'efficacité et la tolérance à long terme qui ne sont pas établies (y compris sur la fonction érectile). Les données au-delà de 2 ans n'étant que préliminaires, alors que des données à long terme (5 à 10 ans) sont indispensables pour évaluer l'intérêt thérapeutique de ce traitement chez les patients de bon pronostic ayant une espérance de vie ≥ 10 .

En résumé, les données disponibles sur l'apport de thérapie photodynamique (VTP) par TOOKAD dans l'indication d'AMM sont fondées sur les résultats d'un sous-groupe de faible effectif analysé en post-hoc de l'étude pivot comparative versus la surveillance active. Si les analyses exploratoires suggèrent un retard au recours à des traitements radicaux et à l'exposition à leurs toxicités, les données descriptives sur la négativation de la biopsie indiquent que le contrôle carcinologique n'est pas optimal dans un contexte où le recul est trop court pour des patients de bon pronostic.

Les données disponibles de comparaison sont limitées à une seule option parmi d'autres offertes aux patients à ce stade de la maladie, notamment la curiethérapie dont les critères d'éligibilité recouvrent ceux de l'indication AMM de TOOKAD.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, le niveau de preuve des résultats observés dans un sous-groupe post hoc d'une seule étude de phase III est insuffisant pour évaluer la quantité d'effet de la VTP avec TOOKAD, dans l'indication validée par l'AMM. Ainsi, l'impact de la VTP avec TOOKAD sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, TOOKAD n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate à bas risque, non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans.

011 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les alternatives de prise en charge du cancer de la prostate à bas risque proposées aux patients dans les recommandations des sociétés savantes françaises (AFU)²³, européennes (EAU)²⁴ et américaines (NCCN)²⁵ sont les suivantes :

- la surveillance active est une option thérapeutique pour les patients avec une espérance de vie ≥ 10 ans. Les recommandations américaines distinguent, parmi le stade à bas risque, le stade à très bas risque²⁶ et placent la surveillance active comme une option privilégiée chez ces patients. Il est par ailleurs possible de noter des évolutions des modalités pratiques de la surveillance active et notamment grâce aux stratégies de biopsie à haute résolution fondées sur les meilleures pratiques actuelles, telles que l'IRM multiparamétrique ou des biopsies étendues.
- les thérapies radicales (prostatectomies, curiethérapie, radiothérapie externe) sont proposées chez les patients avec espérance de vie ≥ 10 ans.

Par ailleurs, en cas de non éligibilité aux thérapies radicales, des thérapies focales ablatives telles que ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), sont utilisés en France dans le cadre d'études cliniques (forfait innovation). Des études comparant ces techniques aux approches standards ne sont pas disponibles.

D'après la littérature¹⁰ (et selon la distribution d'âge dans l'étude PCM301), les patients à bas risque de moins de 75 ans sont traités de la manière suivante : 25% surveillance active, 44% prostatectomie radicale, 14% curiethérapie, 10% radiothérapie, 7% autre (notamment HIFU, cryothérapie).

L'abstention-surveillance (« *watchful waiting* ») concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais avec une probabilité de survie limitée (< 10 ans) en raison de polypathologies associées. Il s'agit alors de mettre en place un traitement palliatif chez des patients surveillés lorsqu'ils deviennent symptomatiques et métastatiques.

Les préférences du patient font partie intégrante de la définition de la stratégie de prise en charge. La stratégie de prise en charge est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le patient doit être informé, de façon objective, de toutes les options de prise en charge adaptées à sa situation avec leurs bénéfices et effets indésirables respectifs. Si un traitement doit être instauré, l'objectif thérapeutique doit être un contrôle carcinologique optimal en préservant le mieux possible la fonction génito-urinaire.

²³ Rozet F. et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate - actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate

²⁴ Mottet N. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2017

²⁵ National Comprehensive Cancer Network. Guidelines (NCCN). Prostate Cancer. 2019

²⁶ La distinction avec le score « à bas risque » réside dans la restriction des patients au stade clinique T1c (versus T1c et T2a pour le bas risque), dans le nombre de carottes positives avec $\leq 50\%$ cancer par carotte (≤ 2 pour le très bas risque versus pas de restriction pour le bas risque) et dans la densité PSA (< 0,15 ng/mL/g pour le « très bas risque » et pas de restriction pour le « bas risque »).

On note par ailleurs que les résultats des thérapies focales ablatives (cryothérapie, HIFU, thérapie photodynamique par TOOKAD) bien que décrits dans les documents des sociétés savantes françaises de l'AFU et américaines du NCCN ne font à ce jour, pas partie de leurs recommandations.

Place de TOOKAD dans la stratégie thérapeutique :

Les alternatives recommandées dans la prise en charge du cancer de la prostate de bas risque sont la surveillance active, la prostatectomie radicale, la radiothérapie, la curiethérapie.

En l'état actuel du dossier, l'inter-commission considère que le niveau de preuve des données disponibles est insuffisant pour modifier la prise en charge actuelle en intégrant la VTP avec TOOKAD dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- des résultats exploratoires versus la surveillance active montrant un contrôle carcinologique non optimal dans le sous-groupe post hoc correspondant à la population de l'indication AMM (cf. 09.5 Résumé et discussion) ;
- du profil de tolérance avec des événements indésirables graves survenant chez près d'un patient sur 3 dans le groupe VTP-TOOKAD ;
- des modalités de suivi après traitement par VTP avec TOOKAD qui sont similaires à celles de la surveillance active ;
- du risque potentiel de compromettre l'efficacité et la tolérance d'un traitement radical ultérieur (chirurgie ou radiothérapie) en cas de progression après une VTP avec TOOKAD, dans un contexte où le taux de survie à 10 ans est excellent (99%) avec la prise en charge actuelle de ces cancers à bas risque d'évolution ;
- de l'absence de donnée de comparaison directe aux options thérapeutiques disponibles (autres que la surveillance active) qui permettent un contrôle carcinologique optimal à long terme ou à la curiethérapie dont les critères d'éligibilité recouvrent ceux de l'indication de l'AMM de TOOKAD.

Par conséquent, en l'état actuel des données disponibles, l'utilisation de TOOKAD dans le cadre d'une VTP n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral chez des patients non traités précédemment et ayant une espérance de vie ≥ 10 ans.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, l'inter-commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

► Le cancer de la prostate à bas risque chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans est une maladie généralement d'évolution lente qui présente un excellent taux de survie à 10 ans et un risque faible d'évolution vers une forme métastatique (cf. Paragraphe 06 Besoin médical).

► TOOKAD est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.

► Au vu des données limitées et de leurs limites méthodologiques (cf. Paragraphe 09.5 Résumé et Discussion), le rapport efficacité/effets indésirables de TOOKAD dans le cadre d'une thérapie photodynamique à visée vasculaire est mal établi à court et long terme en raison notamment :

- de la difficulté à apprécier la quantité d'effet compte tenu de la méthodologie utilisée (analyse d'un sous-groupe post-hoc) et d'un contrôle carcinologique non optimal ;
- d'une toxicité non négligeable à 2 ans avec des événements indésirables graves survenant chez près d'un patient sur 3 (60/197) dans le groupe VTP-TOOKAD et chez un patient sur 10 (21/207) dans le groupe surveillance active ;
- des nombreuses incertitudes liées principalement :
 - au manque de recul sur le maintien de l'efficacité à long terme et sur le profil de tolérance à long terme,
 - au risque potentiel de compromettre l'efficacité et la tolérance d'un traitement radical ultérieur (chirurgie ou radiothérapie) en cas de progression après une VTP avec TOOKAD, ce qui conduirait à une perte de chance, qui ne peut être exclue en l'état actuel du dossier, dans un contexte où le taux de survie à 10 ans est excellent (99%) avec la prise en charge actuelle de ces cancers à bas risque d'évolution.

► Il n'existe pas de comparateur ayant le statut de médicament ; cependant, différentes alternatives non médicamenteuses sont recommandées à ce stade de la maladie (cf. Paragraphe « 0.7. Comparateurs cliniquement pertinents »).

► En l'état actuel des données et des nombreuses incertitudes, la VTP avec TOOKAD, dont les modalités de suivi des patients après traitement par TOOKAD sont similaires à celles de la surveillance active, n'a pas de place dans le traitement (cf. Paragraphe 010 Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- son incidence,
- du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques préservant les organes de voisinage à la prostate tout en garantissant un contrôle carcinologique total similaire à la prostatectomie radicale et à long terme,
- l'absence de réponse au besoin identifié (en raison de notamment du contrôle carcinologique non optimal à court terme, inconnu à long terme et non dénué de toxicités y compris sur le dysfonctionnement érectile et les troubles du système urinaire),
- l'impact sur la qualité de vie qui reste à évaluer,
- l'impact sur l'organisation des soins lié notamment aux contraintes imposées par la procédure de mise en route du traitement (hospitalisation, la courbe d'apprentissage des praticiens, équipements des chambres, équipement en laser, ...etc.)

TOOKAD utilisé dans le cadre d'un traitement photodynamique n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, l'inter-commission considère que le service médical rendu par TOOKAD est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

L'inter-commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie chez des patients adultes présentant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, unilatéral et non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans et :

- un stade clinique T1c ou T2a ;
- score de Gleason ≤ 6 , fondé sur des stratégies de biopsies de haute résolution ;
- PSA ≤ 10 ng/ml ;
- 3 carottes positives pour le cancer, avec une longueur maximale de tissu tumoral par carotte inférieure à 5 mm OU 1-2 carottes positives pour le cancer avec une carotte envahie à plus de 50 % ou une densité de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³ » et à la posologie de l'AMM.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

012.3 Population cible

Sans objet