

## **Décision n°2022.0249/DC/SEM du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité [177Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS pour la spécialité, [177Lu]Lu-PSMA-617 reçue le 28 mars 2022 ;  
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 11 avril 2022 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 12 avril 2022 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 avril 2022 au demandeur ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 6 juillet 2022 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament [177Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion, dans l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».

Le laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante. L'incidence du cancer de la prostate est de 50 400 cas en 2018. Il se situe au 3<sup>ème</sup> rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018).
- Il n'existe pas de traitement approprié. Le cabazitaxel ne peut pas être retenu comme traitement approprié compte-tenu de la supériorité de [177Lu]Lu-PSMA-617 démontrée à rapport au cabazitaxel dans l'étude de phase II TheraP, notamment en termes de taux de réponse PSA et de la meilleure tolérance de [177Lu]Lu-PSMA-617 observée dans cette étude. Le médicament radiopharmaceutique XOFIGO (radium 223) est écarté du fait de la difficulté d'accès au traitement et du profil de tolérance du traitement. En outre

le médicament LYNPARZA (olaparib) est indiqué dans des cas particuliers de cancer de la prostate métastatique, progressif, résistant à la castration.

- Dès lors que la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

[<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion

du laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

dans l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux médecins spécialistes en médecine nucléaire.

#### Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

#### Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

#### Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 juillet 2022.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

vipivotide tétraxétan

**[177Lu]Lu-PSMA-617, 1000  
MBq/mL****solution injectable/pour perfusion**Demande d'autorisation d'accès précoce pour une  
indication ne disposant pas d'une AMM**Adopté par la Commission de la transparence le 11 juillet 2022**

- Cancer de la prostate
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

**L'essentiel**

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération. »

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>3</b>
<b>2. Indication</b>	<b>3</b>
<b>3. Posologie et mode d'administration</b>	<b>3</b>
<b>4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique</b>	<b>3</b>
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	9
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
<b>5. Conclusions de la Commission</b>	<b>16</b>
<b>6. Recommandation de la Commission</b>	<b>16</b>
<b>7. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>17</b>

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM du [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, 1000 MBq/mL, solution injectable pour perfusion dans l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée. La date prévisionnelle d'octroi de l'AMM est en novembre 2022.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 06/07/2022.

Le médicament [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 bénéficie d'une ATU de cohorte (ATUc) depuis le 30 juin 2021 dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Pour initier le traitement par [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, la présence de lésions cancéreuses exprimant le PSMA doit être confirmée en tomographie par émission de positons [TEP] avec un ligand du PSMA.

A noter que le [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 est actuellement utilisé en France dans le cadre d'accès compassionnel (ex ATU nominative).

## 2. Indication

### → Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

**« Traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».**

## 3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

## 4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 dans l'indication concernée.

## 4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Avec une incidence de 50 400 cas en 2018<sup>1</sup>. Il se situe au 1er rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal<sup>1,2</sup>. Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans<sup>1</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans (en 2018)<sup>1</sup>.

Le cancer de la prostate se situe au 3<sup>e</sup> rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018<sup>1</sup>) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années avec un taux de survie à 5 ans de plus de 90 %<sup>1</sup>.

Au stade métastatique du cancer de la prostate, qui résulte soit de l'évolution d'un stade localisé ou localement avancé chez respectivement environ 20 et 40% des patients diagnostiqués à ces stades<sup>3</sup>, soit d'un diagnostic d'emblée au stade métastatique (dans 10 à 15% des cas)<sup>3</sup>, le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29 %<sup>4</sup>.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)<sup>5</sup>, par une testostéronémie < 50 ng/dL associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL) ou à une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale. Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un cancer de la prostate deviennent résistants à la castration dans les 5 ans<sup>6</sup>.

Au stade métastatique, le traitement de première ligne repose sur la suppression androgénique (ADT), en association soit à une chimiothérapie par docétaxel ou à une hormonothérapie nouvelle génération (HTNG) (l'apalutamide ou l'acétate d'abiratérone ou l'enzalutamide).

Néanmoins des données robustes pour établir les conditions d'une utilisation séquentielle des HTNG avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles à ce jour. Ainsi, la prise en charge du CPRC métastatique en France consiste en une alternance entre les deux options thérapeutiques, à savoir HTNG et chimiothérapies. Il n'existe pas de consensus sur la séquence thérapeutique optimale. Le choix entre ces différentes thérapies prend en compte les traitements précédemment reçus, la réponse du patient à ces traitements, son état général, son âge, son profil clinique et son souhait vis-à-vis des thérapies disponibles. Pour les patients ayant progressé sous une HTNG, les options thérapeutiques restent identiques à celles du CPRCm en général<sup>3</sup>.

En cas d'échec de ces traitements, le cabazitaxel (JEVTANA) représente une option thérapeutique.

En cas de métastases osseuses pures, le radium 223 (XOFIGO) peut être utilisé en 3<sup>e</sup> ligne de traitement. Dans le sous-groupe particulier avec mutations des gènes BRCA1/2, l'olaparib (LYNPARZA) dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou

<sup>1</sup> INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> [consulté le 14/06/2022]

<sup>2</sup> Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. SaintMaurice (Fra): Santé publique France, 2019.

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYNPARZA. 17 février 2021.

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence ZYTIGA. 16 Mai 2018.

<sup>5</sup> Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al., «Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate.», Prog Urol, vol. 28, pp. S79-S130, 2018 .

<sup>6</sup> Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, Dorff TB. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Jun;19(2):111-21.

somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

Selon les recommandations du NCCN (v4. 2022)<sup>7</sup>, [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 est une option de traitement du CPRCm chez les patients surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique.

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.**

## 4.2 Existence de traitements appropriés

### 4.2.1 Stratégie thérapeutique

Au stade métastatique, le traitement de première ligne repose sur la suppression androgénique (ADT), en association soit à une chimiothérapie par docétaxel ou à une hormonothérapie nouvelle génération (HTNG) (l'apalutamide ou l'acétate d'abiratérone ou l'enzalutamide).

Néanmoins des données robustes pour établir les conditions d'une utilisation séquentielle des HTNG avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles à ce jour. Ainsi, la prise en charge du CPRC métastatique en France consiste en une alternance entre les deux options thérapeutiques, à savoir HTNG et chimiothérapies. Il n'existe pas de consensus sur la séquence thérapeutique optimale. Le choix entre ces différentes thérapies prend en compte les traitements précédemment reçus, la réponse du patient à ces traitements, son état général, son âge, son profil clinique et son souhait vis-à-vis des thérapies disponibles. Pour les patients ayant progressé sous une HTNG, les options thérapeutiques restent identiques à celles du CPRCm en général<sup>3</sup>.

En cas d'échec de ces traitements, le cabazitaxel (JEVTANA) représente une option thérapeutique.

En cas de métastases osseuses pures, le radium 223 (XOFIGO) peut être utilisé en 3e ligne de traitement. Dans le sous-groupe particulier avec mutations des gènes BRCA1/2, l'olaparib (LYNPARZA) dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

Selon les recommandations du NCCN (v4. 2022)<sup>7</sup>, [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 est une option de traitement du CPRCm chez les patients surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie anti-androgénique.

### 4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et par au moins une hormonothérapie de seconde génération.

---

<sup>7</sup> NCCN Guidelines version 4.2022. Prostate Cancer. Disponible sur : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) [consulté le 14/06/2022]

#### 4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Chimiothérapie</b>						
JEVTANA (caba- zitaxel) Sanofi-Aventis France	Non	En association à la prednisone ou la prednisolone dans le traitement des patients adultes avec un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.	21/11/2018 (nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription)	Important	La Commission de la transparence considère que JEVTANA apporte une ASMR modérée (niveau III) et constitue une alternative à ZYTIGA dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.	Oui
<b>Hormonothérapie de nouvelle génération</b>						
ZYTIGA (acétate d'abiratéron) Janssen-cilag	Non	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.	29/02/2012 (inscription)  22/03/2017 (Renouvellement)	Important	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.	Oui
XTANDI (enzalutamide)	Non	Le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez	20/11/2013	Important	XTANDI comme ZYTIGA apporte une amélioration	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
		les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.			du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel	
ERLEADA (apalutamide)	Non	Le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec un traitement par suppression androgénique.	10/06/2020	Important	ERLEADA (apalutamide) en association à l'ADT, comme ZYTIGA (acétate d'abiratérone), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus ADT seul, dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

LYNPARZA (olaparib) a reçu un avis favorable au remboursement (SMR important, ASMR IV) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération ». Chez les patients avec mutation des gènes BRCA1/2, LYNPARZA (olaparib) est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

XOFIGO (radium 223) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs. Par conséquent, il peut être considéré comme CCP au [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 uniquement dans le sous-groupe des patients avec métastases osseuses.

#### 4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### → Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités ci-dessus.**

#### 4.2.3 Traitements appropriés

Compte-tenu de la supériorité de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 en association au meilleur traitement standard versus le meilleur traitement standard seul démontrée dans l'étude VISION, en termes de survie sans progression et de survie globale, les hormonothérapies de seconde génération ne sont pas considérés comme des traitements appropriés dans l'indication de l'accès précoce.

XOFIGO (radium 223) est indiqué seulement en cas de métastases osseuses et sans métastases viscérales connues. Il est peu utilisé du fait de la difficulté d'accès au traitement et du profil de tolérance du traitement. Il ne peut pas être retenu comme traitement approprié.

LYNPARZA (olaparib) est indiqué dans des cas particuliers de cancer de la prostate métastatique, progressif, résistant à la castration, seulement chez les patients avec mutation des gènes BRCA1/2. Il ne peut pas être retenu comme traitement approprié.

Compte-tenu de la supériorité de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 démontrée versus cabazitaxel notamment en termes de taux de réponse PSA dans l'étude de phase II TheraP<sup>8</sup>, et d'une meilleure tolérance de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 observée dans cette étude, le cabazitaxel ne peut pas être retenu comme traitement approprié.

#### → Conclusion

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.**

### 4.3 Mise en œuvre du traitement

**Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.**

### 4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 06/07/2022 que l'efficacité et la sécurité de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

### 4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

---

<sup>8</sup> Hofman MS et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021 Feb 27;397(10276):797-804.

### 4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients **adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération**, [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge en termes d'efficacité, au regard des données disponibles (décrites ci-après).

### 4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose sur :

- l'étude VISION, de phase III, multicentrique, randomisée en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité du [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 en association au meilleur traitement standard par rapport au meilleur traitement standard seul chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration au stade métastatique (CPRCm), exprimant les récepteurs PSMA, préalablement traités par une chimiothérapie à base de taxane et un inhibiteur de la voie des récepteurs des androgènes (hormonothérapie de nouvelle génération). Les résultats de cette étude sont détaillés ci-après.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude RESIST-PC, de phase II, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 chez des patients masculins ayant un CPRCm exprimant les récepteurs PSMA progressif, ayant été préalablement traités par au moins une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) tout en ayant reçu ou pas une chimiothérapie à base de taxane. Compte-tenu du caractère monobras et non-randomisé de cette étude, de son arrêt prématuré et de la disponibilité des résultats d'une étude comparative (VISION), les résultats de cette étude ne seront pas détaillés dans cet avis.

#### 4.5.2.1 Efficacité

##### Etude VISION

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée en groupes parallèles, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité du [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 administré à l'activité de 7400 MBq/cycle pendant 6 cycles en association au meilleur traitement standard par rapport au meilleur traitement standard seul chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration au stade métastatique, exprimant les récepteurs PSMA, préalablement traités par une chimiothérapie à base de taxane et un inhibiteur de la voie des récepteurs des androgènes (hormonothérapie de nouvelle génération).

##### → Méthodologie :

Les critères de stratification étaient :

- Taux sérique de LDH ( $\leq 260$  vs.  $> 260$  UI/L)
- Présence ou non de métastases hépatiques
- Indice de performance ECOG (0-1 vs.2)
- Inclusion ou non d'une HTNG dans le meilleur standard

**Les principaux critères d'inclusion étaient :**

- confirmation histologique, pathologique et/ou cytologique du diagnostic du cancer de la prostate,

- au moins une métastase à l'inclusion mise en évidence soit par tomодensitométrie, soit par IRM soit par scintigraphie osseuse.
- imagerie par TEP-scan positive aux récepteurs PSMA après injection du radioligand (RL) diagnostique [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11,
- cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique (CPRCm), progressif. La définition de la progression étant basée sur l'un des critères suivants du « Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 » (PCWG3)<sup>9</sup> : progression biochimique (taux sérique de PSA), progression au niveau des tissus mous, ou progression au niveau osseux.
- Avoir reçu au moins un inhibiteur de la voie des récepteurs aux androgènes (ARPI),
- Avoir été préalablement traités par une ou deux chimiothérapies à base de taxane (mais pas plus que 2). Les patients ayant reçu un seul taxane sont éligibles si l'investigateur considère que le patient ne peut pas recevoir un 2<sup>e</sup> taxane,
- ECOG entre 0 et 2,
- fonction rénale ou hépatique adéquate.

#### Les principaux critères de non-inclusion :

- traitement précédent par un radioligand ciblant PSMA.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 pour recevoir :

- **Groupe 1** : <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, à l'activité de 7400 MBq (±10%) toutes les 6 semaines (±1 semaine) pour un nombre maximal de 6 cycles **en association** au meilleur traitement standard.
- **Groupe 2 - Meilleur traitement standard** : les options thérapeutiques et leurs doses avaient été prédéfinies dans le protocole par des spécialistes de la prise en charge du cancer de la prostate à un stade avancé. Elles pouvaient inclure les traitements suivants, mais n'étaient pas limitées à ces traitements :
  - traitements palliatifs tels que des médicaments antalgiques/ analgésiques, des médicaments permettant la réhydratation, des transfusions sanguines...),
  - kétoconazole,
  - agents inhibant la synthèse des androgènes (incluant des corticostéroïdes et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase),
  - abiratérone, enzalutamide et tout autre traitement de suppression androgénique,
  - radiothérapie externe ou implants radioactifs,
  - Biphosphonates, ou autres (déno-sumab...).

#### Critères de jugement principaux

Deux critères de jugements principaux alternatifs ont été définis : la survie sans progression radiologique (SSPr) et la survie globale (SG).

- Survie sans progression radiologique (SSPr) : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression radiologique (déterminée par une évaluation centrale indépendante) ou du décès du patient toutes causes confondues. L'analyse a été réalisée sur la population PFS-FAS : patients randomisés après le 5 mars 2019 (Cf chapitre analyse statistique).

<sup>9</sup> Scher H.I. et al., « Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3, » JCO, vol. 34, n° 112, pp. 1402-1418, 2016.

- Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la date de randomisation et le décès du patient toutes causes confondues. L'analyse a été réalisée en ITT.

### Principaux critères de jugement secondaires

Les principaux critères de jugements secondaires avec contrôle de la multiplicité des analyses étaient :

- Taux de réponse : proportion des patients ayant obtenu une réponse partielle ou totale selon les critères RESIST v1.1 chez les patients ayant une évaluation à l'inclusion. La durée de réponse a été également analysée chez les patients ayant une réponse complète ou partielle (la date de la première réponse et la progression ou le décès).
- Le délai jusqu'au premier événement squelettique symptomatique (ESS), défini comme le délai entre la randomisation et le premier ESS (fracture, compression de la moelle, intervention orthopédique liée à la tumeur ou la nécessité d'une radiothérapie pour soulager la douleur osseuse) ou le décès toutes causes confondues.

La qualité de vie était un critère secondaire exploratoire.

### Analyse statistique

Deux critères de jugements principaux alternatifs<sup>10</sup> ont été définis : la survie sans progression radiologique (SSPr) et la survie globale (SG). A noter qu'initialement, un seul critère de jugement principal a été défini : la SG. La SSPr était un critère secondaire. Cependant, peu après l'inclusion du premier patient et la première visite (29/05/2018), la SSPr et la SG ont été considérés comme critères de jugement principaux alternatifs, ce qui a fait l'objet d'un amendement au protocole (16/01/2019). Suite à cet amendement, plusieurs patients ont retiré leur consentement à la visite de suivi. Un taux élevé de sortie d'étude a été observé dans le bras comparateur et la SSPr n'a pas pu être analysée chez ces patients, ce qui pouvait constituer un biais. Des mesures d'éducation des investigateurs ont été effectuées et l'analyse de la SSPr a concerné les patients randomisés à partir du 05/03/2019. Cette analyse de la SSPr a été effectuée après la survenue de 364 événements avec un risque  $\alpha$  unilatéral de 0,004. Lors de l'analyse principale de la SSPr (population ITT), une analyse intermédiaire de la SG est effectuée avec un risque  $\alpha$  unilatéral de 0,001 en incluant tous les patients randomisés y compris les patients randomisés avant le 05/03/2019 (population ITT). Une analyse finale de la SG a été prévue après la survenue de 508 décès avec un risque  $\alpha$  unilatéral de 0,025. La taille de l'échantillon a été augmentée de 750 à 814 patients.

Cette approche de l'analyse statistique de l'essai permettait conclure si la significativité statistique était démontrée sur la SSPr ou la SG au risque alpha alloué. Il n'est ainsi pas nécessaire que la significativité statistique soit établie sur les deux critères.

### ➔ Résultats

Sur les 1003 patients ayant participé à la sélection et ayant eu une imagerie par [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, 126 ont été écartés du fait de l'absence de mise en évidence d'une surexpression des récepteurs membranaires PSMA. En d'autres termes, 86,6% des patients surexprimaient les récepteurs PSMA.

Au total, 831 patients ont été randomisés : 551 patients dans le groupe <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + meilleur traitement standard (expérimental) et 280 dans le groupe meilleur traitement standard (comparateur).

Le nombre de patients randomisés après mars 2019 et inclus dans l'analyse de la survie sans progression (population PFS-FAS) était de 581 patients : 385 dans le groupe expérimental et de 196 dans le groupe contrôle.

<sup>10</sup> L'étude est « positive » si la différence statistiquement significative est démontrée sur l'un des critères alternatifs au risque  $\alpha$  alloué. Il n'est ainsi pas nécessaire que la significativité statistique soit établie sur les deux critères.

Le suivi médian était de 20,9 mois.

L'âge moyen des patients randomisés était de 70 ans. La majorité des patients avaient un score ECOG 0-1 (92 %).

Tous les patients randomisés ont reçu précédemment une chimiothérapie par taxane (plus de 97 % ont reçu docétaxel et 38 % ont reçu cabazitaxel) et une hormonothérapie 2e génération (enzalutamide ou abiratérone ou apalutamide).

Dans le groupe expérimental, environ la moitié des patients (50,6 %) a arrêté le traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 et 88 % ont arrêté le traitement par le « meilleur traitement standard ». Les principales raisons d'arrêt de traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 étaient : progression de la maladie (23 %), événements indésirables (9,8 %), manque d'efficacité (6,5 %), retrait du consentement (4 %) et décès (2,5 %).

Dans le groupe contrôle, 70 % des patients ont arrêté le traitement par le « meilleur traitement standard ». Les principales raisons étaient : progression de la maladie (26 %), manque d'efficacité (18 %), retrait du consentement (13 %), EI (1,4 %) et décès (2,9 %).

Le pourcentage de déviations majeures au protocole était de 50,6 % dans le groupe expérimental et de 38,6 % dans le groupe comparateur : imagerie ou évaluation manquantes (23 % vs 15%), déviations concernant les critères d'inclusion ou de non-inclusion (20 % vs 15,7 %).

Le traitement concomitant considéré « meilleur traitement disponible » était majoritairement les analogues de GnRH (88,5% versus 83,9 %). Le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement par anti-androgène 2<sup>e</sup> génération (considéré meilleur traitement disponible) était de 34,4 % dans le groupe expérimental versus 47,3 % dans le groupe comparateur (enzalutamide : 29,7 % vs 42,4 %, apalutamide : 1,9 % vs 0,5 % et darolutamide : 0,4 % vs 0,5 %). Le pourcentage des patients ayant reçu abiratérone comme meilleur traitement standard était de 25 % vs 35 %.

### **Critères de jugements principaux**

- **Survie sans progression (SSPr)** : La médiane de SSPr a été de 8,7 mois dans le groupe expérimental versus 3,4 mois dans le groupe comparateur, soit **une différence de 5,3 mois** entre les deux groupes, HR = 0,4, IC<sub>99,2%</sub> = [0,29 ; 0,57], p < 0,001.
- **Survie globale (SG)** : la médiane de survie globale était de 15,3 mois dans le groupe expérimental (min-max : 14,2 ; 16,9) versus 11,3 mois dans le groupe comparateur (min-max : 9,8 ; 13,5), **soit une différence de +4 mois en faveur du groupe expérimental**. HR = 0,62, IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,74], p < 0,001.

### **Principaux critères de jugement secondaires (avec contrôle de la multiplicité des analyses selon la procédure de Hochberg)**

- **Taux de réponse (lecture central indépendante)**

Le taux de réponse (ORR) était de 29,8 % dans le groupe expérimental et de 1,7 % dans le groupe comparateur (OR = 24,99 % ; IC<sub>95%</sub> = [6,05 ; 103,24] ; p<0,001). Le pourcentage de patients ayant une réponse partielle a été de 24,1 % dans le groupe expérimental versus 1,7 % dans le groupe comparateur. Le pourcentage des patients ayant une réponse complète a été de 5,6 % versus 0. Le pourcentage des patients ayant une maladie stable a été de 21,3 % versus 25 %. Le pourcentage de progression a été de 10,3 % versus 29,2 %.

La durée de réponse médiane était de 9,8 mois dans le groupe expérimental (min-max : 9,1 - 11,7) et n'a pas été déterminée dans le groupe comparateur.

### – Le délai jusqu’au premier événement squelettique symptomatique (ESS)

Le délai médian jusqu’au premier ESS était de 11,5 mois dans le groupe expérimental (min-max : 10,3 – 13,2) versus 6,8 mois dans le groupe comparateur (min-max : 5,2 – 8,5), soit une différence de 4,7 mois en faveur du groupe expérimental. Une différence statistiquement significative a été démontrée en faveur du groupe expérimental avec un HR = 0,5 ; IC<sub>95%</sub> = [0,4 ; 0,62] ; p<0,001.

#### 4.5.2.2 Tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population ayant reçu au moins une dose du traitement randomisé, soit 734 patients : 529 patients dans le groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus meilleur traitement de standard (BSC/BSOC) et 205 dans le groupe BSC/BSOC seul.

##### – Arrêt de traitement

Les fréquences des événements indésirables (EI) ayant conduit à l’arrêt de traitement par BSC/BSOC ont été de 11,9% (63/529) dans le groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC et de 7,8% (16/205) dans le groupe BSC/BSOC seul.

Les EI les plus fréquents (≥ 1% des patients) ayant conduit à l’arrêt du traitement ont été l’anémie (2,8%), la thrombocytopénie (2,8%), et la leucopénie (1,3%).

##### – Ensemble des EI

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 98,1% (519/529) dans le groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC et de 82,9% (170/205) dans le groupe BSC/BSOC seul. La proportion de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 36,3% (192/529) et de 27,8% (57/205), respectivement dans les groupes [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC et BSC/BSOC seul.

La proportion de patients ayant rapporté un EI de grade ≥ 3 a été de 52,7% (279/529) et de 38,0% (78/205), respectivement dans les groupes [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC et BSC/BSOC seul.

Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC ont été la fatigue (43,1%), la sécheresse buccale (38,8%), les nausées (35,3%), l’anémie (31,8%), les douleurs dorsales (23,4%), l’arthralgie (22,3%), diminution de l’appétit (21,2%), la constipation (20,2%), les diarrhées (18,9%), les vomissements (18,9%).

##### – Décès

Au total, 12,5% des patients (n=66) étaient décédés dans le groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC contre 9,3% (n=19 patients) dans le groupe BSC / BSOC seul. Les principales causes de décès ont la progression de la maladie pour 44 patients (8,3%) du groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC contre 14 patients (3,6%) dans le groupe BSC/BSOC) et les EI graves ayant eu une issue fatale pour 19 patients (3,6%) du groupe [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus BSC/BSOC et pour 6 patients (2,9%) du groupe BSC/BSOC seul. Trois décès ont été considérés reliés aux traitements : deux dans le cadre d’une pancytopenie et le troisième à la suite d’une insuffisance médullaire.

##### – EI d’intérêt particulier

Les EI d’intérêt particulier (EIIP) sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : EI d'intérêt particulier - étude VISION

EIIP (Classification CTCAE v 5.0)	<sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 +BSC/BSOC N=529		BSC/BSOC seul N=205	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fatigue	260 (49.1)	37 (7.0)	60 (29.3)	5 (2.4)
Myélosuppression	251 (47.4)	124 (23.4)	36 (17.6)	14 (6.8)
Sécheresse buccale	208 (39.3)	0	2 (1.0)	0
Nausées et vomissements	208 (39.3)	8 (1.5)	35 (17.1)	1 (0.5)
Hépatotoxicité	54 (10.2)	15 (2.8)	16 (7.8)	5 (2.4)
Toxicité rénale	46 (8.7)	18 (3.4)	12 (5.9)	6 (2.9)
Sécheresse oculaire	16 (3.0)	0	2 (1.0)	0
Seconds cancers primitifs	11 (2.1)	4 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
Allongement intervalle QT	9 (1.7)	7 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Hémorragie intracrânienne	7 (1.3)	5 (0.9)	3 (1.5)	2 (1.0)
Toxicité sur la reproduction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

### 4.5.3 Plan de développement

Aucune autre étude n'est prévue par le laboratoire dans cette indication.

### 4.5.4 Conclusion

Compte-tenu :

- de la modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération,
- de la démonstration de la supériorité de <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 en association au meilleur traitement standard versus le meilleur traitement standard seul, en termes de survie sans progression et de survie globale (critères de jugement principaux), dans une étude de phase III, randomisée en ouvert,
- du profil de tolérance jugé acceptable,
- du plan de développement adapté,
- du besoin médical insuffisamment couvert,

#### Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 est susceptible d'être innovant.

## 5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante. L'incidence du cancer de la prostate est de 50 400 cas en 2018. Il se situe au 3<sup>e</sup> rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018).
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée. Compte-tenu de la supériorité de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 en association au meilleur traitement standard versus le meilleur traitement standard seul démontrée dans l'étude VISION en termes de survie sans progression et de survie globale, les hormonothérapies de seconde génération ne sont pas considérées comme des traitements appropriés dans l'indication de l'accès précoce. XOFIGO (radium 223) et LYNPARZA (olaparib) sont indiqués dans des cas particuliers de cancer de la prostate métastatique, progressif, résistant à la castration et ils ne peuvent pas être retenus comme traitements appropriés. Le cabazitaxel ne peut pas être retenu comme traitement approprié compte-tenu de la supériorité de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 démontrée versus cabazitaxel dans l'étude de phase II TheraP, notamment en termes de taux de réponse PSA et la meilleure tolérance de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 observée dans cette étude,
- ➔ Dès lors que la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée,
- ➔ [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 dans l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

## 6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

## 7. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'accusé réception de dossier complet : 22/04/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 06/07/2022 Date d'examen et d'adoption : 11/07/2022
<b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	[ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL, solution injectable/pour perfusion 30 mL en flacon (verre) (CIP 34009 589 034 0 3)
<b>Demandeur</b>	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
<b>Classification ATC</b>	V10XX05

[<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, 1000 MBq/mL, 11 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)