

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTSLutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan

## PLUVICTO 1000 MBq/mL,

solution injectable pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

→ Cancer de la prostate

→ Adulte

→ Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement « en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane ».**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	PLUVICTO (lutécium [ <sup>177</sup> Lu] vipivotide tétraxétan) en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est un <b>traitement de troisième ligne du CPRCm, progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)</b> , c'est à dire après échec d'une hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et d'une chimiothérapie à base de taxane.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration d'une supériorité de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) en association au meilleur traitement standard versus le meilleur traitement standard seul, dans une étude de phase III, randomisée en ouvert, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• survie sans progression radiologique avec une différence en médiane de 5,3 mois et un HR=0,4 (IC<sub>99,2%</sub> = [0,29 ; 0,57] ; p &lt; 0,001), et de survie globale avec une différence en médiane de 4 mois et un HR=0,62 (IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,74] ; p &lt; 0,001) (critères de jugement principaux alternatifs) ;</li> </ul> </li> </ul>

- taux de réponse de 29,8 % dans le groupe expérimental versus 1,7 % dans le groupe comparateur (OR = 24,99 ; IC<sub>95%</sub> = [6,05 ; 103,24] ; p<0,001) et de délai médian jusqu'au premier événement squelettique symptomatique avec une différence en médiane de 4,7 mois (HR = 0,5 ; IC<sub>95%</sub> = [0,4 ; 0,62] ; p<0,001) (critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha) ;
- du profil de tolérance jugé acceptable.

**la Commission considère que PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) 1000 MBq/mL, solution injectable pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.**

<b>Population cible</b>	La population cible de PLUVICTO (lutécium [ <sup>177</sup> Lu] vipivotide tétraxétan) est estimée à 5 700 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>7</b>
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude VISION	7
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	15
3.5 Programme d'études	16
<b>4. Discussion</b>	<b>17</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>18</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Autres recommandations de la Commission	20

# 1. Contexte

<b>Cadre procédural de l'avis</b>	<b>Inscription</b>
<b>DCI (code ATC)</b>	Lutécium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tétraxétan (V10XX05)
<b>Présentations concernées*</b>	<b>PLUVICTO 1000 MBq/mL, solution injectable pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 7,5 mL à 12,5 mL (CIP : 34009 550 925 1 3)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	« PLUVICTO en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane ».
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2022
<b>Conditions et statuts</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.  <b>Statuts particuliers</b> Accès précoce pré-AMM octroyé par le Collège de la HAS le 13 juillet 2022, dans l'indication « <i>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</i> ».
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Pour recevoir le traitement, les patients doivent être identifiés par une imagerie au PSMA. Le schéma thérapeutique recommandé est de 7 400 MBq par voie intraveineuse toutes les 6 semaines (±1 semaine) jusqu'à un maximum de 6 doses, à moins d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. La castration chimique avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients non castrés chirurgicalement. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit du 1 <sup>er</sup> produit radiopharmaceutique thérapeutique dans l'indication du CPRCm.
<b>Mécanisme d'action</b>	Le lutécium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tétraxétan a une haute affinité pour l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Il se lie aux cellules des adénocarcinomes prostatiques qui, généralement, surexpriment le PSMA. La liaison du ligand de haute affinité à la protéine PSMA conduit à une internalisation et à une rétention du lutécium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tétraxétan dans la cellule, qui provoque des dommages à l'ADN, simple et/ou double brin, dans la cellule ciblée ainsi que dans les cellules tumorales environnantes (phénomène du feu croisé).

	Le lutécium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tétraxétan est un radionucléide émetteur β- avec un parcours maximum dans les tissus de 2,2 mm (parcours moyen de 0,67 mm), ce qui est suffisant pour tuer les cellules tumorales cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines.
<b>Information au niveau international*</b>	<p>Pour l'Europe : PLUVICTO est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Pour les Etats-Unis: PLUVICTO dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 23 mars 2022 dans l'indication suivante : "<i>PLUVICTO is a radioligand therapeutic agent indicated for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy</i>"</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Date d'examen et d'adoption : 19 avril 2023.</li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

\* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie, retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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>1</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>2</sup>.

Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29 %<sup>3</sup>.

#### Épidémiologie

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important, avec une incidence de 50 400 cas en 2015<sup>4</sup>. Il se situe au 1er rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal<sup>4</sup>. Il représente près de 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans (en 2018)<sup>4</sup>. Le cancer de la prostate se situe au 3e rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018) 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>4</sup>.

<sup>1</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>2</sup> Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreich 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.

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence ZYTIGA. 16 Mai 2018.

<sup>4</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 07/03/2023]

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, soit d'un diagnostic d'emblée au stade métastatique (dans 10 à 15% des cas), le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29 %.

## 2.2 Prise en charge actuelle

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>5</sup>.

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

En cas de métastases osseuses symptomatiques sans atteintes viscérales, le XOFIGO (radium 223) peut être utilisé en 3<sup>e</sup> ligne de traitement. Dans le sous-groupe particulier avec mutations des gènes BRCA1/2, LYNPARZA (olaparib) 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 (v1. 2023)<sup>6</sup>, PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) 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.

### → Traitements médicamenteux

LYNPARZA (olaparib) a reçu un avis favorable au remboursement (SMR important, ASMR IV)<sup>7</sup> 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 une alternative thérapeutique.

XOFIGO (radium 223) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses symptomatiques et sans atteintes viscérales après deux lignes de traitements antérieurs et a reçu un avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM (SMR important, ASMR IV)<sup>8</sup>. Par conséquent, il peut être

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYNPARZA. 17 février 2021.

<sup>6</sup> NCCN Guidelines version 1.2023. 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 07/03/2023]

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 relatif à LYNPARZA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19057\\_LYNPARZA\\_prostate\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19057.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19057_LYNPARZA_prostate_PIC_EI_AvisDef_CT19057.pdf) [consulté le 15/03/2023]

<sup>8</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 juillet 2019 relatif à XOFIGO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17454\\_XOFIGO\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT17454.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17454_XOFIGO_PIC_REEV_Avis3_CT17454.pdf) [consulté le 15/03/2023]

considéré comme une alternative au PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) uniquement dans le sous-groupe des patients avec métastases osseuses symptomatiques et sans atteintes viscérales.

#### → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il subsiste néanmoins, un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients, en particulier chez ceux ne disposant pas d'alternative thérapeutique après un traitement par HTNG et chimiothérapie.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de PLUVICTO (Lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) repose sur :

- une **étude de phase III (VISION, NCT03511664)**, comparative, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) 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 [HTNG]) ;
- une **étude de phase II (RESIST-PC, NCT NCT03042312)**, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi de lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan chez des patients ayant un CPRCm exprimant les récepteurs PSMA, progressif, ayant été préalablement traités par au moins une HTNG et ayant reçu ou non 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.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude VISION

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative, en groupes parallèles, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité du lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard par rapport au meilleur traitement standard seul, chez des patients atteints de CPRCm, exprimant les récepteurs PSMA, préalablement traités par une chimiothérapie à base de taxane et un inhibiteur de la voie des récepteurs des androgènes (HTNG).

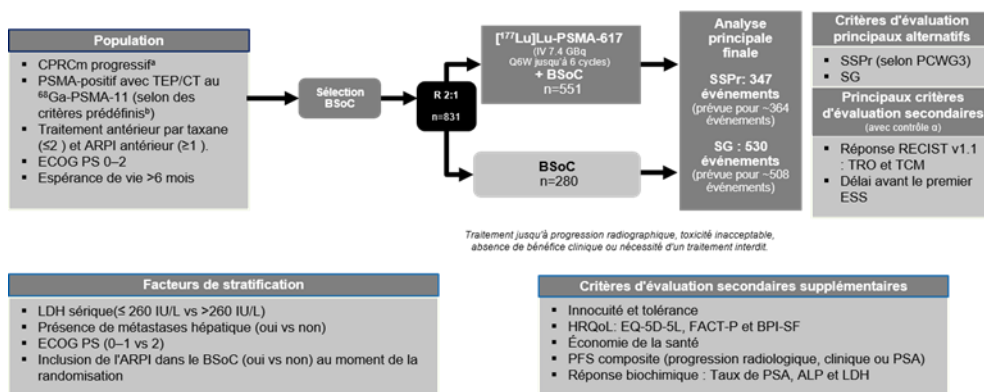


Figure 1 : Schéma de l'étude VISION

Le premier patient a été inclus le 29 mai 2018 et le dernier patient a été inclus le 23 octobre 2019.

L'analyse principale a été réalisée le 27 janvier 2021 après un suivi médian de 20,9 mois.

### 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 tomographie par émission de positons (TEP), 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>11</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 étaient éligibles si l'investigateur considérait que le patient ne pouvait pas recevoir un 2<sup>e</sup> taxane ;
- score ECOG entre 0 et 2 ;
- fonction rénale ou hépatique adéquate.

### Le principal critère de non-inclusion était :

- traitement précédent par un radioligand ciblant le PSMA.

### Traitements reçus

L'identification de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les patients était un prérequis à l'instauration d'un traitement par lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan. Le radiotracer ayant permis de réaliser cette imagerie diagnostique est un ligand du PSMA (DKFZ-PSMA-11) marqué au gallium-68, (<sup>68</sup>Ga) PSMA-11<sup>9</sup>.

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

<sup>9</sup> Il est à noter que le (<sup>68</sup>Ga) PSMA-11 est utilisé en France dans le cadre d'un accès compassionnel (laboratoire Iason Labormedezin GmbH).



- **Groupe 1 : lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan** 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. Après 4 cycles et avant l'administration du 5e cycle, l'investigateur devait vérifier si le patient :
  - répondait au traitement (réponse radiographique, biochimique, clinique) ;
  - présentait des signes de maladie résiduelle mis en évidence par imagerie (IRM ou scintigraphie osseuse) ;
  - tolérait bien le traitement par lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan.

Si les trois conditions cliniques listées ci-dessus étaient remplies, les deux dernières administrations de lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan pouvaient être réalisées. A l'issue des 4 ou 6 cycles de lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan, le patient pouvait continuer à recevoir le meilleur traitement standard.

- **Groupe 2 : meilleur traitement standard**, dont le choix était laissé à la discrétion des médecins investigateurs. Il pouvait inclure les traitements suivants, mais n'étaient pas limités à ceux-ci :
  - 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 (dénosumab...).

Dans les deux groupes, la durée des cycles 1 à 6 était de 6 semaines. A compter du cycle 7, les patients des deux groupes recevaient le meilleur traitement standard toutes les 12 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- taux sérique de LDH ( $\leq 260$  versus  $> 260$  UI/L) ;
- présence ou non de métastases hépatiques ;
- score ECOG (0-1 versus 2) ;
- inclusion ou non d'une HTNG dans le meilleur traitement standard.

### Critères de jugements

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)<sup>10</sup>**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression radiologique selon les critères du *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*<sup>11</sup> (PCWG3) ou du décès du patient toutes causes

<sup>10</sup> Les patients en vie sans progression radiographique à la date limite d'analyse ont été censurés pour la SSPr au moment de leur dernière évaluation radiographique.

<sup>11</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° 11, pp. 1402-1418, 2016.

confondues. L'analyse a été réalisée sur la population PFS-FAS<sup>12</sup> par un comité de relecture indépendant.

- **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.

**Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha** (méthode de Hochberg) ont été :

- l'évaluation de la réponse selon les critères RESIST v1.1, comprenant,
  - **le taux de réponse**, défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète chez les patients ayant une évaluation à l'inclusion ;
  - **la durée de réponse**, définie comme la date entre 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.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement dont la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Les populations d'analyse ont été les suivantes :

- **full analysis set (FAS) ou population en intention de traiter (ITT)**, définie comme l'ensemble des patients randomisés, et utilisée pour l'analyse de la SG ;
- **PFS full analysis set (PFS-FAS)**, définie comme l'ensemble des patients randomisés à partir du 5 mars 2019, et utilisée pour l'analyse principale de la SSPr et des critères d'évaluation secondaires (à l'exception du taux et de la durée de réponse) ;
- **population d'analyse de la réponse évaluable**, définie comme l'ensemble des patients de la population PFS-FAS ayant une évaluation à l'inclusion selon les critères RECIST v1.1, et utilisée pour l'analyse principale du taux et de la durée de réponse.

## Analyse statistique

Deux critères de jugements principaux alternatifs<sup>13</sup> ont été définis : la survie sans progression radiologique (SSPr) et la survie globale (SG).

A noter qu'initialement, seul la SG a été définie comme critère de jugement principal. 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 considérées 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  $\alpha$  unilatérale de 0,004. Lors de l'analyse principale de la SSPr (population ITT), une analyse intermédiaire de la SG est effectuée avec un risque  $\alpha$

<sup>12</sup> définie comme l'ensemble des patients randomisés à partir du 5 mars 2019, et utilisée pour l'analyse principale de la SSPr

<sup>13</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.

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 augmenté de 750 à 814 patients

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

## Population de l'étude

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 lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard et 280 dans le groupe meilleur traitement standard.

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.

Dans le groupe expérimental, 279 patients (50,6 %) ont arrêté le traitement par lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan et 484 patients (88%) ont arrêté le traitement défini comme le « meilleur traitement standard ». Les principales raisons d'arrêt 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 comparateur, 196 patients (70%) ont arrêté le traitement défini comme 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 %).

Dans la population ITT, 279 patients (50,6%) ont rapporté une déviation majeure au protocole dans le groupe expérimental et 108 patients (38,6%) dans le groupe comparateur. Les raisons principales concernaient la procédure de l'étude ou l'évaluation (respectivement 128 patients [23,2%] et 42 patients [15,0%]), et les critères d'inclusion et d'exclusion (respectivement 111 patients [20,1%] et 44 patients [15,7%]).

### **Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.**

Au 27 janvier 2021, 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).

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 2e 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 %.

Durant la phase de traitement, 46,5% des patients ont reçu ces 6 cycles de lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard et 67,7% ont reçu au moins 4 cycles (nombre minimal prévu par le protocole).

## Résultats sur les critères de jugement principaux alternatifs – SSPr évaluée par CRI et SG

Lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard a démontré sa supériorité par rapport au meilleur traitement standard seul sur la :

- **SSPr** : médiane de 8,7 mois dans le groupe expérimental *versus* 3,4 mois dans le groupe comparateur, avec une différence de 5,3 mois et un HR=0,4 (IC<sub>99,2%</sub> = [0,29 ; 0,57] ; p < 0,001), avec un suivi médian de 16,4 mois dans le groupe expérimental *versus* 3,9 mois dans le groupe comparateur, population PFS-FAS ;

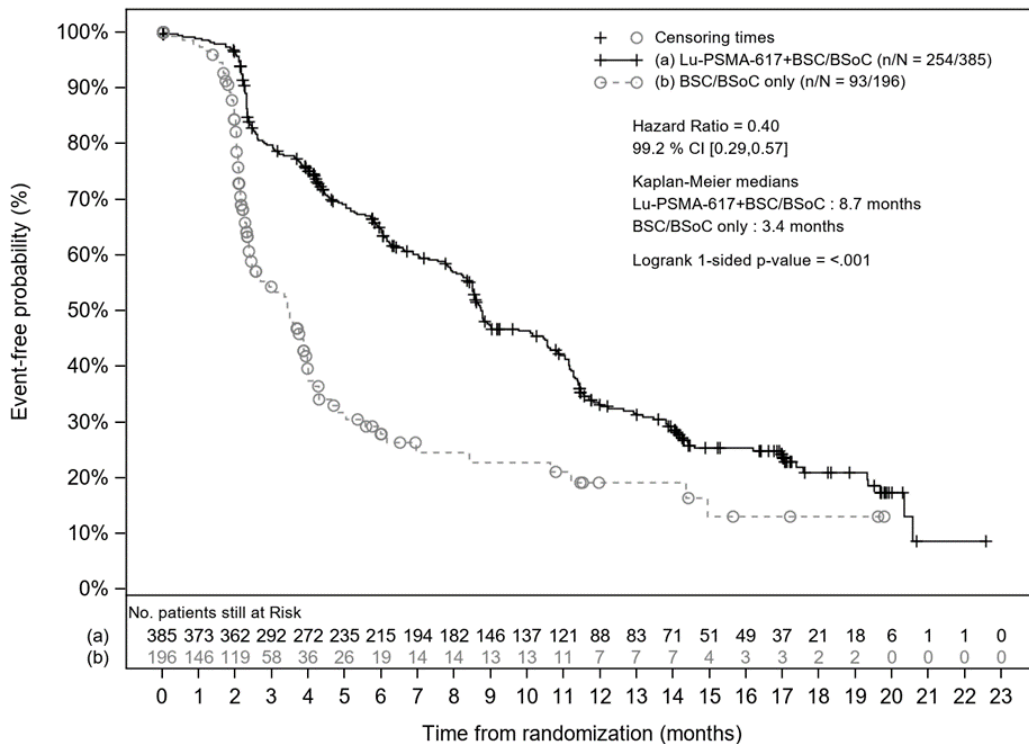


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression radiographique - Etude VISION (population PFS-FAS)

Il est à noter qu'à la date du gel de base (27 janvier 2021), 347 événements ont été observés (254 dans le groupe expérimental et 93 dans le groupe contrôle), soit 95% des événements prévus.

- **SG** : médiane de 15,3 mois dans le groupe expérimental *versus* 11,3 mois dans le groupe comparateur avec une différence de 4 mois et un HR=0,62 (IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,74] ; p < 0,001), avec un suivi médian de 20,3 mois dans le groupe expérimental *versus* 19,8 mois dans le groupe comparateur, population ITT.

Le pourcentage de décès a été de 62,3% dans le groupe expérimental *versus* 66,8% dans le groupe comparateur.

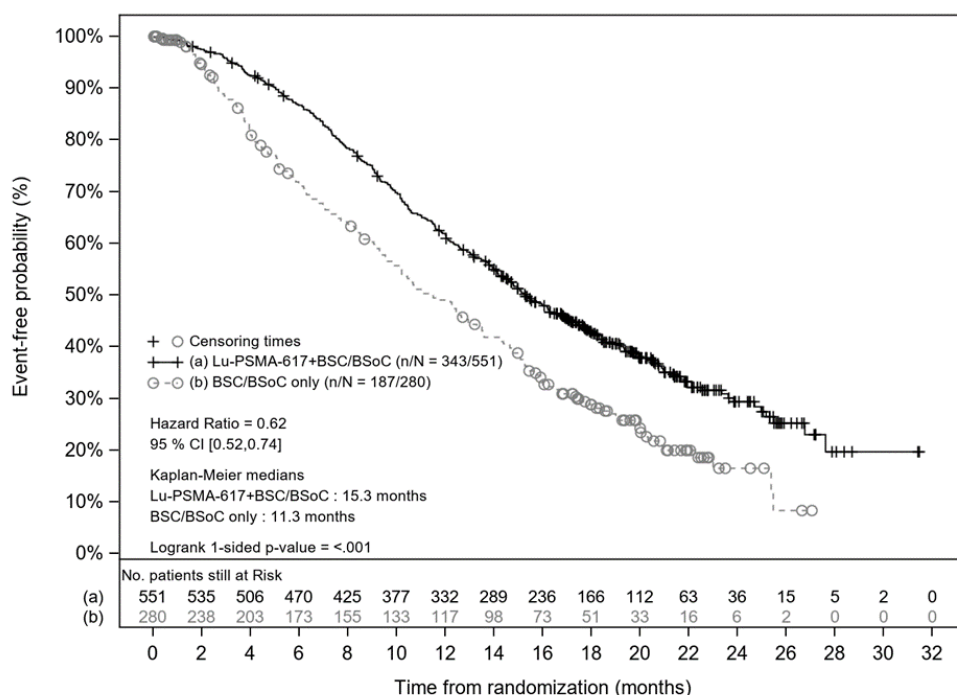


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale - Etude VISION (population ITT)

### Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (méthode de Hochberg)

Lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard a démontré sa supériorité par rapport au meilleur traitement standard seul sur trois critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

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 %.

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude VISION

Critère de jugement	Lutécium ( $^{177}\text{Lu}$ ) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard	Meilleur traitement standard seul
<b>Critère n°1 : Taux de réponse (revue centrale indépendante)</b>		
n, % répondeurs	95 (29,8)	2 (1,7)
OR [IC <sub>95%</sub> ] ; p	24,99 [6,05 ; 103,24] ; p < 0,001	
<b>Critère n°2 : Durée de réponse (revue centrale indépendante)</b>		
Médiane, en mois	9,8	Non déterminée
Min-max	9,1 – 11,7	
<b>Critère n°3 : Délai jusqu'au premier événement squelettique symptomatique (ESS)</b>		
Médiane, en mois	11,5	6,8
Min-max	10,3 – 13,2	5,2 – 8,5
Différence et HR [IC <sub>95%</sub> ] ; p	$\Delta = 4,7$ mois et HR= 0,50 [0,40 ; 0,62] ; p < 0,001	

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VISION dans des analyses exploratoires à l'aide de trois questionnaires : EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)<sup>14</sup>, FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*)<sup>15</sup> et BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*)<sup>16</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### 3.3 Profil de tolérance

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés dans l'étude VISION, et ayant reçu au moins une dose traitement, soit 529 patients dans le groupe lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement de standard et 205 dans le groupe meilleur traitement standard seul. Les données présentées sont celles recueillies dans l'analyse en date du 27/01/2021. La durée médiane de traitement était de 6,9 mois le groupe lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement de standard et 2,1 mois dans le groupe meilleur traitement standard seul.

#### – Arrêt de traitement

Les fréquences des événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt de traitement par lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan ont été de 11,9% (63/529) dans le groupe expérimental. Les raisons principales ont été : anémie (2,8%), thrombocytopénie (2,8%) et leucopénie (1,3%).

#### – Ensemble des EI

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 98,1% (519/529) dans le groupe expérimental et de 82,9% (170/205) dans le groupe comparateur.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 36,3% (192/529) et de 27,8% (57/205), respectivement. Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI de grade  $\geq 3$  a été de 52,7% (279/529) versus 38,0% (78/205).

Les EI les plus fréquemment observés dans le groupe expérimental 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 expérimental versus 9,3 % (n=19 patients) dans le groupe comparateur. Les principales causes de décès ont été : la progression de la maladie (8,3 % vs 3,6 %) et les EI (3,2 % vs 2,0 %). Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave d'issue fatale a été de 3,6 % versus 2,9 %. 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.

<sup>14</sup> Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

<sup>15</sup> Le questionnaire FACT-P permet de mesurer spécifiquement la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate (perte de poids, appétit, douleur, confort physique, fonction urinaire et intestinale).

<sup>16</sup> Le questionnaire BPI-SF évalue les différentes composantes de la douleur.

### – El d'intérêt particulier

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

Tableau 2 : El d'intérêt particulier dans l'étude VISION

EIIP (Classification CTCAE v 5.0)	Lutécium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tétraxétan en association au meilleur traitement standard (N = 529)		Meilleur traitement standard seul (N = 205)	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 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

Le résumé des risques du PGR de PLUVICTO (lutécium (<sup>177</sup>Lu) vipivotide tétraxétan) (version 1.2, 11/10/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Myélosuppression Toxicité rénale
<b>Risques importants potentiels</b>	Hémorragie intracrânienne Exposition accidentelle à des radiations Apparition d'une seconde tumeur primitive
<b>Informations manquantes</b>	Patients avec une insuffisance rénale sévère

Le laboratoire a soumis les données issues du PSUR couvrant la période du 23/03/2022 au 22/09/2022). L'exposition cumulée au PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) en post-commercialisation est estimée à 1341 patients (Etats-Unis).

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours de cette période.

## 3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Le traitement par PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) consiste en l'administration d'une dose de 7 400 MBq par voie intraveineuse toutes les 6 semaines (±1 semaine) jusqu'à un maximum de 6 doses, à moins d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

Comme indiqué dans le RCP, PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) ne doit être administré que par des personnes autorisées à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans un environnement clinique agréé (voir rubrique 6.6 du RCP) et après évaluation du patient par un médecin qualifié. Les produits radiopharmaceutiques, dont PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan), doivent être utilisés par ou sous la supervision de professionnels de santé qualifiés, grâce à une formation spécifique et en raison de leurs expériences d'utilisation et de manipulation en toute sécurité des produits radiopharmaceutiques, et dont l'expérience et la formation ont été validées par l'autorité compétente appropriée autorisée à délivrer une autorisation d'utilisation des produits radiopharmaceutiques.

Pour recevoir le traitement par PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan), les patients doivent être identifiés par une imagerie au gallium (<sup>68</sup>Ga) gozétotide pour évaluer l'expression du PSMA au niveau des lésions.

Il est à souligner que le [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 utilisé actuellement en France est disponible dans le cadre d'accès compassionnel<sup>17</sup>. A noter également qu'un autre produit, le LOCAMETZ (gozétotide) après radiomarquage au gallium-68, a obtenu une AMM pour la détection de lésions positives au PSMA par imagerie TEP avant un traitement ciblant le PSMA. Le LOCAMETZ (gozétotide) n'est pas encore disponible en France et est en cours d'évaluation par la CT.

**En l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.**

### 3.5 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude interventionnelle en cours ou à venir dans le cadre de cette indication.

Plusieurs études en vie réelle sont en cours (registre suédois, norvégien, néerlandais et australien).

#### → Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Cancer de la Prostate Résistant à la Castration au stade métastatique en 1ère et 2nde ligne</b>		
PSMAfore (NCT04689828)	Etude internationale multicentrique de phase III randomisée comparative en ouvert ayant inclus 450 patients (n=225 par groupe) visant à démontrer la supériorité de [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 à un changement d'hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes chez les patients atteints d'un CPRC en progression ayant été au préalable traités par une hormonothérapie mais n'ayant pas encore été exposés à une chimiothérapie à base de taxane tant au stade hormonosensible qu'au stade résistant à la castration de leur cancer.	Fin de l'étude estimée au 29/01/2025 Résultats préliminaires communiqués le 05/12/2022
<b>Cancer de la Prostate Hormonosensible en stade métastatique en 1ère ligne</b>		
PSMAAddition (NCT04689828)	Etude internationale multicentrique de phase III randomisée comparative en ouvert portant approximativement sur 1126 patients ayant comparé l'efficacité et la tolérance de [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 en association avec le meilleur traitement de référence (BSOC) au meilleur traitement de référence (BSOC)	Date d'analyse : 28/08/2024 Fin de l'étude estimée au 11/02/2026

<sup>17</sup> ANSM. PSMA-11. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/psma-11#> [consulté le 15/03/2023]



## 4. Discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) dans le cadre de sa première évaluation dans l'indication AMM obtenue le 9 décembre 2022 : « PLUVICTO en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane ».

Au total, PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) en association au meilleur traitement standard a démontré sa supériorité par rapport au meilleur traitement standard seul dans une étude randomisée, de phase III, en ouvert (VISION) menée chez 581 patients (385 dans le groupe expérimental et de 196 dans le groupe comparateur) atteints de CPRCm, exprimant les récepteurs PSMA, préalablement traités par une chimiothérapie à base de taxane et un inhibiteur de la voie des récepteurs des androgènes (HTNG), après un suivi médian de 20,9 mois, sur deux critères de jugement principaux alternatifs :

- la survie sans progression radiologique (SSPr), médiane de 8,7 mois dans le groupe expérimental versus 3,4 mois dans le groupe comparateur, avec une différence de 5,3 mois et un HR=0,4 (IC<sub>99,2%</sub> = [0,29 ; 0,57] ; p < 0,001) ;
- la survie globale (SG), médiane de 15,3 mois dans le groupe expérimental versus 11,3 mois dans le groupe comparateur avec une différence de 4 mois et un HR=0,62 (IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,74] ; p < 0,001).

PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) en association au meilleur traitement standard a également démontré sa supériorité par rapport au meilleur traitement standard seul sur trois critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha (étude VISION), avec :

- un taux de réponse de 29,8 % dans le groupe expérimental *versus* 1,7 % dans le groupe comparateur (OR = 24,99 ; IC<sub>95%</sub> = [6,05 ; 103,24] ; p<0,001) ;
- un délai médian jusqu'au premier événement squelettique symptomatique de 11,5 mois dans le groupe expérimental *versus* 6,8 mois dans le groupe comparateur, Δ = 4,7 mois avec un HR = 0,5 (IC<sub>95%</sub> = [0,4 ; 0,62] ; p<0,001).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère exploratoire des données de qualité de vie ;
- le profil de tolérance de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) notamment marqué par le pourcentage élevé d'EI de type myélosuppression (47,4 % vs 17,6 %).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) en association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes est un traitement de troisième ligne du CPRCm, progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), c'est à dire après échec d'une hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et d'une chimiothérapie à base de taxane.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer de la prostate métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de de troisième ligne c'est-à-dire après échec d'une hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et d'une chimiothérapie à base de taxane.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert identifié ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ;
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation et le parcours des soins ;
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;

**PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) 1000 MBq/mL, solution injectable pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) en association au meilleur traitement standard *versus* le meilleur traitement standard seul, dans une étude de phase III, randomisée en ouvert, en termes de :
  - survie sans progression radiologique avec une différence en médiane de 5,3 mois et un HR=0,4 (IC<sub>99,2%</sub> = [0,29 ; 0,57] ; p < 0,001), et de survie globale avec une différence en médiane de 4 mois et un HR=0,62 (IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,74] ; p < 0,001) (critères de jugement principaux alternatifs) ;
  - taux de réponse de 29,8 % dans le groupe expérimental versus 1,7 % dans le groupe comparateur (OR = 24,99 ; IC<sub>95%</sub> = [6,05 ; 103,24] ; p<0,001) et de délai médian jusqu'au premier événement squelettique symptomatique avec une différence en médiane de 4,7 mois (HR = 0,5 ; IC<sub>95%</sub> = [0,4 ; 0,62] ; p<0,001) (critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha) ;
- du profil de tolérance jugé acceptable,

**la Commission considère que PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) 1000 MBq/mL, solution injectable pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.**

## 5.5 Population cible

La population cible de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) correspond aux patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane. Cette population se compose de deux sous-groupes :

- ceux d'emblée métastatique lors du diagnostic,
- ceux qui avaient un cancer localisé ou localement avancé et qui ont évolué vers un stade métastatique.

En 2015, en France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à 50 430 nouveaux cas par an<sup>4</sup>.

Selon les données issues de la littérature et notamment une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate<sup>18</sup>, le pourcentage des différents stades au diagnostic est estimé à :

- 85 % pour les stades localisés ;
- 3 % pour les stades localement avancés ;
- 10 % pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 5 043 patients.

<sup>18</sup> Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009

### ***Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique***

D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27 %) et T2 (58 %), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 8 573 patients.

### ***Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique***

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40 % à cinq ans<sup>19</sup>. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 605 patients.

Au total, l'incidence des patients au stade métastatique peut être estimée à 14 221 patients par an. Parmi ces patients, 96 % vont recevoir une hormonothérapie, soit 13 652 patients. Par ces patients, 48 % vont développer un CPRCm<sup>20</sup>, soit 6 553 patients.

D'après les données de l'étude VISION, 86,6% des patients ayant un CPRCm expriment les récepteurs PSMA, soit 5 675 patients.

Compte tenu de l'évolution dynamique de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique, avec notamment le recours possible aux HTNG et chimiothérapies par taxanes en phase hormono-sensible et l'absence de consensus sur la séquence thérapeutique optimale au stade métastatique résistant à la castration, il n'est pas possible d'estimer la proportion de patients ayant un CPRCm et traités préalablement par une HTNG et une chimiothérapie par taxane toutes lignes confondues.

Il peut être supposé que la presque totalité des patients CPRCm recevra une HTNG et une chimiothérapie par taxane à un moment dans son parcours et deviendra ainsi éligible au traitement par PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan).

**La population cible de PLUVICTO (lutécium [<sup>177</sup>Lu] vipivotide tétraxétan) est estimée à 5 700 patients.**

## **5.6 Autres recommandations de la Commission**

### **→ Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>19</sup> Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499.

<sup>20</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence LYNPARZA. 2021