

N/Réf. : NL53426/ 6 410 537 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
[¹⁷⁷LU]LU-PSMA-617 1000 MBQ/ML SOLUTION INJECTABLE/POUR PERFUSION
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE
PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 28/03/2022, complétée le 23/06/2022 et 04/07/2022

Nom du demandeur : ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL solution injectable/pour perfusion

DCI/nom de code : vipivotide tétraxétan

Indication thérapeutique revendiquée: Ce médicament est indiqué 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

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 » dans l'indication thérapeutique :
« 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 »**

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 06/07/2022

Signature : Caroline Semaille
Directrice générale adjointe chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Cette demande d'autorisation d'accès précoce a été déposée en parallèle d'une demande d'AMM européenne actuellement en cours d'évaluation.

Par ailleurs, ce médicament a été préalablement évalué et autorisé en France en Juin 2021 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) qui n'a débuté que le 1^{er} décembre 2021. Aussi, le laboratoire n'a pas déposé de rapport de synthèse dans le cadre de la présente demande d'AP.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La documentation relative à la qualité pharmaceutique de la substance active (177Lu vipivotide tetraxetan) et du produit fini ([177Lu]Lu-PSMA-617) concernés par cette demande d'accès précoce démontre une qualité suffisante au regard des exigences en vigueur.

Les contrôles et les spécifications de la substance active sont correctement établis. Des études de stabilité ont été réalisées avec celle-ci. Aucun changement significatif dans aucun paramètre suivi dans l'étude n'a été observé. La période de re-contrôle proposée est justifiée.

Le développement du produit fini a été décrit, le choix des excipients est justifié et leurs fonctions expliquées. Les spécifications du produit fini couvrent les paramètres appropriés pour ce dosage. Les validations des méthodes analytiques ont été présentées. Les résultats de l'analyse des lots montrent que le produit fini répond aux spécifications proposées. La durée de conservation proposée de cinq jours dans le conditionnement d'origine et à une température ne dépassant pas 30°C pour le produit pharmaceutique, est considérée comme acceptable.

- Au plan toxicologique/préclinique

Les données transmises n'ont pas fait l'objet de demande d'informations complémentaires et sont considérées suffisantes pour une utilisation dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan clinique :

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes et la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes, avec une estimation de 1,4 million de nouveaux cas et 375 304 décès par cancer en 2020 dans le monde. Il s'agit de la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes aux États-Unis et de la troisième cause en Europe. En Europe, l'incidence est estimée à 473 344 cas et 108 088 patients meurent chaque année de cette maladie.

En dépit des traitements disponibles, de nombreux patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration au stade métastatique (CPRCm) sont en impasse thérapeutique et 8700 hommes décèdent chaque année en France.

Plusieurs types de traitements peuvent être proposés selon le stade de la maladie ainsi que selon le résultat des différents examens réalisés lors du bilan diagnostique : surveillance active, chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, hormonothérapies, chimiothérapies, thérapies ciblées. Parfois, plusieurs options sont possibles et/ou combinées.

Même si des traitements approuvés existent pour au moins une partie de la population cible, les patients atteints de mCRPC qui ont déjà reçu une hormonothérapie dite de seconde génération ainsi qu'une chimiothérapie à base de taxane ont peu d'options thérapeutiques. Le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 présente un mécanisme d'action nouveau par rapport à ces traitements disponibles.

Le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est utilisé expérimentalement en clinique depuis 2013 pour le traitement des patients atteints de mCRPC. Par conséquent, des données publiées sur l'efficacité et la sécurité de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 sont disponibles.

La demande d'AP repose plus spécifiquement sur les résultats de l'étude de phase II TheraP et ceux de l'étude pivot de phase III VISION. Le nombre important de patients (n=831) inclus dans l'étude VISION a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm).

Concernant l'efficacité du traitement, l'étude pivot randomisée, multicentrique, en ouvert VISION a montré une amélioration des deux critères d'évaluation principaux (survie sans progression de la maladie, rPFS et survie globale, OS) par rapport au meilleur traitement standard (BSC/BSoC). La médiane de survie sans progression (rPFS) était en effet de 8,7 mois chez les patients traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA contre 3,4 mois chez les patients traités par le seul traitement standard. De même, la médiane de survie globale (OS) était de 15,3 mois chez les patients traités par ¹⁷⁷-Lu PSMA contre 11,3 mois chez les patients traités par le seul traitement standard. Ces données/résultats sur l'OS et la rPFS sont considérés comme suffisamment matures et robustes.

Dans l'essai VISION, la fréquence de survenue d'effets indésirables est non négligeable, mais ce risque est compensé par les résultats d'efficacité. Les plus grandes différences de fréquence des EI entre les deux groupes de traitement de l'essai concernent les troubles gastro-intestinaux (EI : sécheresse de la bouche, nausées, diarrhée, vomissements, constipation), les troubles généraux (EI : fatigue) et troubles du sang et du système lymphatique (EI : anémie, thrombocytopenie, lymphopénie et leucopénie).

Le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 se révèle ainsi comme une option thérapeutique supplémentaire pour la prise en charge des patients atteints d'un CPRCm. Le libellé de l'indication revendiquée a été complété pour refléter le fait que les patients atteints de mCRPC progressif doivent répondre aux critères d'inclusions de l'étude VISION et préciser le type de traitement anti hormonal précédemment reçu (i.e. abiratérone ou enzalutamide).

La prise en charge par le [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 doit être précédée par un examen TEP avec un traceur métabolique (fluorocholine ou autre traceur métabolique si la fluorocholine n'est pas disponible) à confronter avec la TEP au ⁶⁸Ga-PSMA-11.

La sécurité et l'efficacité du [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 » dans l'indication thérapeutique : « 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 RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.