HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 février 2017

fluorocholine (^{18}F)

PROSTATEP 500 MBq/mL, solution injectable
Flacon de 10 mL (CIP : 34009 550 273 8 6)

Laboratoires CYCLOPHARMA

Code ATC	**V09IX07 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.** **Il est indiqué chez l'adulte pour une utilisation en tomographie par émission de positons (TEP).** **Il est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car il permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée.** **Les indications suivantes pour la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F) ont été suffisamment documentées :** **<u>Cancer de la prostate</u>** **• Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate.** **• Recherche de récidive loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique du PSA.** **<u>Carcinome hépatocellulaire</u>** **• Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié et avéré.** **• En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou détermination du stade à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est envisagé. »**

SMR	• **<u>Cancer de la prostate</u>** **Important** • **<u>Carcinome hépatocellulaire</u>** **Important**
ASMR	• **<u>Cancer de la prostate</u>** **PROSTATEP 500 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine indiquées dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque (IASOCHOLINE, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International).** • **<u>Carcinome hépatocellulaire</u>** **PROSTATEP 500 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire (IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).**
Place dans la stratégie thérapeutique	• **<u>Cancer de la prostate</u>** **La TEP à la fluorocholine parait se positionner principalement dans la détection des métastases osseuses lors des récidives biologiques du cancer de la prostate chez les patients à hauts risques métastatiques.** • **<u>Carcinome hépatocellulaire</u>** **La TEP est indiquée seulement dans certains cas particuliers : en cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié, la TEP/TDM à la choline pour le bilan d'extension des lésions intrahépatiques et la détection des métastases extra-hépatiques.** **La TEP à la FCH n'est donc pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-foetoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (nationale) : 01/12/2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.
Classification ATC	2016 V — Divers V09 — Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09I — Détection de tumeur V09IX — Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur V09IX07 — chlorure de fluorocholine (^{18}F)

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité PROSTATEP 500 MBq/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le chlorure de fluorocholine, principe actif de PROSTATEP 500 MBq/mL, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au ^{18}F et destiné à l'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP). La choline est un précurseur de la biosynthèse des phospholipides, composants essentiels des membranes cellulaires. Sa phosphorylation est augmentée dans un grand nombre de tumeurs malignes humaines (prostate, sein, ovaire, côlon, poumon, …). De fait, la ^{18}F-Fluorocholine est un marqueur moléculaire de cette activité car sur le plan pharmacocinétique, elle se comporte comme un analogue de la choline.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Il est indiqué chez l'adulte pour une utilisation en tomographie par émission de positons (TEP).

Il est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car il permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée.

Les indications suivantes pour la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F) ont été suffisamment documentées :

<u>Cancer de la prostate</u>
• Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate.
• Recherche de récidive loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique du PSA.

<u>Carcinome hépatocellulaire</u>
• Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié et avéré.

En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou détermination du stade à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est envisagé. »

04 POSOLOGIE

« L'activité recommandée chez un adulte pesant 70 kg est de 140 à 280 MBq, administrée par voie intraveineuse directe. Cette activité doit être adaptée en fonction du poids corporel du patient, du type de caméra TEP ou TEP/TDM utilisée. Le volume à injecter peut varier de façon à injecter l'activité cible au moment de l'administration intraveineuse, avec un maximum de 10 mL.

Populations spéciales

Patients âgés
Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique
L'activité à administrer doit être considérée avec attention chez ces patients, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible.

Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique de la fluorocholine (^{18}F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique
Il n'existe pas de données cliniques concernant la sécurité et l'efficacité diagnostique du produit chez les patients de moins de 18 ans : son utilisation en oncologie pédiatrique n'est donc pas recommandée. »

05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

Bien qu'il existe des alternatives disponibles (scintigraphie osseuse au technétium, TEP-FDG, TEP-fluorocholine) permettant la détection et la localisation des métastases osseuses dans le cancer de la prostate, il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens diagnostiques plus performants dans cette stratégie.

De même, malgré l'existance d'alternatives (IRM abdominopelvienne, TEP-FDG, TEP-fluorocholine) permettant la localisation et/ou la stadification des lésions de carcinome hépatocellulaire (CHC), il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens diagnostiques plus performants dans cette stratégie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Cancer de la prostate

NOM (DCI) *Laboratoire*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEP-FCH					
IASOCHOLINE (^{18}F-fluorocholine) *Iason*	Cancer de la prostate Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	04/02/2015	Important	IASOCHOLINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de détection des métastases osseuses du cancer de la prostate chez les patients à hauts risques.	Oui
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (^{18}F-fluorocholine) *CIS Bio International*	Cancer de la prostate • Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate. • Recherche de récidive loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).	17/02/2016	Important	FLUOROCHOLINE (^{18}F) CIS BIO INTERNATIONAL 225 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IASOCHOLINE (autre spécialité à base de fluorocholine) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
FLUOROCHOL 222 MBq/mL (^{18}F-fluorocholine) *Advanced Accelerator Applications*	Cancer de la prostate • Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate. • Recherche de récidive loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique du PSA.	06/04/2016	Important	FLUOROCHOL 222 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine (IASOCHOLINE et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
TEP-NaF					
CISNAF (fluorure de sodium) *CIS Bio International*	Recherche des métastases osseuses dans les cancers prostatiques, sein et poumon.	22/09/2010	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à la scintigraphie au technétium dans la détection des métastases osseuse des cancers du poumon, de la prostate et du sein	Oui
IASOFLU (fluorure de sodium) *Iason*	Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer chez l'adulte.	09/03/2011	Important	ASMR V par rapport à CISNAF dans ses indications.	Oui
NaF METATRACE (fluorure de sodium) *Petnet Solutions*	Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte.	11/06/2014	Important	ASMR V par rapport à CISNAF ou IASOFLU dans la détection et la localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte	Oui

6.1.2 Carcinome hépatocellulaire

NOM (DCI) *Laboratoire*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEP-FCH					
IASOCHOLINE (^{18}F-fluorocholine) *Iason*	Carcinome hépatocellulaire : • Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré. • En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu.	08/02/2017	Important	IASOCHOLINE 1 GBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication le carcinome hépatocellulaire (FLUOROCHOL et PROSTATEP).	Oui
FLUOROCHOL 222 MBq/mL (^{18}F-fluorocholine) *Advanced Accelerator Applications*		06/04/2016	Important	FLUOROCHOL 222 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire.	Oui
TEP-FDG					
FLUCIS (fludésoxy-glucose-(^{18}F)) *CIS Bio International*	Oncologie : Chez les patients soumis à des examens de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée. *Parmi l'ensemble des indications :* Diagnostic • Détection d'un cancer primitif d'origine inconnue, révélé par exemple par une adénopathie cervicale, une métastase hépatique ou osseuse	07/07/1999 26/11/2003	Important	ASMR I	Oui
Fludésoxy-glucose-(^{18}F) *IBA Pharma*	*Idem*	16/07/2003	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à fludésoxyglucose (^{18}F) (250 MBq/ml) solution injectable – FLUCIS.	Oui
GLUCOTEP (fludésoxyglucose-(^{18}F)) *Cyclopharma*	*Idem*	29/09/2009	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V)	Oui
GLUSCAN (fludésoxy-glucose (^{18}F)) *Advanced Accelerator Applications*	*Idem*	21/09/2005	Important	En l'absence de données comparatives, GLUSCAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres fludésoxyglucoses.	Oui
METATRACE FDG (fludésoxy-glucose (^{18}F)) *Petnet Solutions*	*Idem*	06/04/2011	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de ^{18}F-fludésoxyglucose	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'IRM pelvi-prostatique représente une alternative pour le bilan d'extension chez les patients ayant un cancer de la prostate et considérés les plus à risque d'extension.
La scintigraphie au technétium représente une alternative dans la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate.

L'IRM abdominopelvienne représente une alternative pour la détection de nodules de CHC supplémentaires.

◗ Conclusion
Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Cancer de la prostate

Les études présentées dans le dossier sont issues de données bibliographiques. Ces mêmes études ont servi à la constitution du dossier d'AMM. Pour rappel ces études ont été détaillées dans les avis de transparence de IASOCHOLINE du 04/02/2015[1] et de FLUOROCHOL du 06/04/2016[2].

A titre informatif, en termes de performances diagnostiques pour cet examen, la spécificité représente le critère de jugement le plus important et non la sensibilité pour la raison suivante : l'objectif est d'obtenir une spécificité proche de 100% (le seuil diagnostique est fixé afin d'éliminer les faux positifs au profit des vrais positifs) de manière à éviter qu'un patient ne puisse pas bénéficier d'une chirurgie ou d'une hormonothérapie alors qu'en réalité celui-ci n'a pas de métastases osseuses et a uniquement une atteinte locale. On évite ici la perte de chance pour le patient et on s'assure ainsi que tout patient diagnostiqué comme positif a réellement des métastases osseuses.

L'étude Beheshti et al[3], (n=38) dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à la TEP au fluorure de sodium, en termes de détection et de localisation des métastases osseuses chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique (stadification initiale et rechute). La fluorocholine en TEP a été supérieure dans la détection des métastases osseuses en termes de spécificité (Sp) au fluorure de sodium ; 99 % *versus* 93 % (p=0,01), il n'est pas apparu de différence significative en termes de sensibilité (Se), 74 % *versus* 81 % (p=0,12). Néanmoins cette étude n'a pas inclus de patients non métastatiques.

[1] HAS. Avis de Transparence IASOCHOLINE du 04/02/2015.
[2] HAS. Avis de Transparence FLUOROCHOL du 06/04/2016.
[3] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. oct 2008;35(10):1766-74.

L'étude Beheshti et al[4], étude non comparative (n=70), dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine en termes de détection des métastases osseuses chez les patients ayant un cancer de la prostate (stadification initiale et rechute post-opératoire). La sensibilité et la spécificité de l'utilisation d'une TEP à la fluorocholine en termes de détection des métastases osseuses ont été respectivement de 79 % et 97 %.

L'étude Beheshti et al[5], étude non comparative (n=130), dont l'objectif était de déterminer le stade d'évolution du cancer dans le cadre du bilan préopératoire par une TEP à la fluorocholine chez les patients ayant un cancer de la prostate et classés à risque intermédiaire ou à haut risque de cancer extra-capsulaire (stadification initiale).
Les critères de performances diagnostiques en termes de détection des métastases ganglionnaires pelviennes : Se, Sp, VPP, VPN ont été respectivement de 45 %, 96 %, 82 % et 83 % pour la population totale de l'étude et de 66 %, 96 %, 82 % et 92 % pour les patients ayant des métastases ≥ 5 mm de diamètre. Malheureusement, ces valeurs n'ont pas été fournies en termes de détection des métastases osseuses (indication de l'AMM).

L'étude Beheshti et al[6], dont l'objectif était d'évaluer l'influence de 2 facteurs à savoir l'hormonothérapie par privation androgénique et le taux de PSA, sur l'absorption de la fluorocholine et leurs conséquences en termes diagnostic. Les auteurs ont conclu que la sensibilité de l'examen augmente de manière croissante avec le taux de PSA (Se=77,5 % pour un niveau de PSA>0,5 ng/ml, Se=85,2 % si PSA>2,0 ng/ml et Se=92,8 % si PSA>4,0 ng/ml). L'influence de l'hormonothérapie n'a pas été clairement précisée car celle-ci varie de manière opposée selon les publications.

L'objectif principal de **l'étude Cimitan et al[7],** n'était pas d'obtenir les critères de performance diagnostique du test mais d'évaluer son utilité clinique à savoir l'impact de l'examen sur le devenir clinique des patients (pronostic et prise en charge). Ceci représente néanmoins un critère important dans l'évaluation de l'apport d'un test diagnostique. Les auteurs ont conclu que cette technique présente un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients uniquement lorsque PSA>4 ng/ml et celle-ci a permis de confirmer l'absence de métastases (tous sites confondus) dans cette sous-population de patients lorsqu'un traitement local de récupération était envisagé.

L'étude Langsteger et al.[8], dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à la TEP au fluorure de sodium, en termes de détection et de localisation des métastases osseuses chez 40 patients ayant un cancer de la prostate métastatique confirmé par biopsie et se plaignant de douleurs ostéo-articulaires (stadification initiale et rechute). La présence de métastases osseuses a été diagnostiquée (diagnostic standard de référence) chez 22 patients.

---

[4] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging. déc 2009;11(6):446-54.

[5] Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. Radiology. mars 2010;254(3):925-33.

[6] Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, et al. Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. juin 2013;54(6):833-40.

[7] Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. déc 2006;33(12):1387-98.

[8] Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of. août 2011;55(4):448-57.

Parmi les 198 sites potentiellement lésionnels de ses 22 patients, 68 sites ont été diagnostiqués comme présentant une lésion métastatique. En termes de performances diagnostiques au niveau du patient (n=40), il n'est pas apparu de différence de sensibilité entre les groupes FCH et FNa (91 % *versus* 91 %, p>0,9) ou de spécificité (89 % *versus* 83 %, p>0,9). La spécificité (critère de jugement principal) de la TEP/TDM pour la détection des métastases osseuses dans le cancer de la prostate a été supérieure pour IASOCHOLINE (96 %) par rapport au fluorure de sodium (91 %), (p=0,02) uniquement au niveau des sites lésionnels (n=68/198 sites lésionnels) et dans le sous-groupe de patients (n=22) suspectés de rechute ou de progression post-traitement.

L'étude de Poulsen et al[9], (n=50) dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à une scintigraphie osseuse au Technétium-99m et une TEP au fluorure de sodium en termes de détection des métastases de la colonne vertébrale chez les patients ayant un cancer de la prostate confirmé par biopsie et encore non traité par hormonothérapie. L'examen de référence était l'IRM.
Pour chaque examen, les performances diagnostiques ont été les suivantes :

Scintigraphie osseuse au Technétium-99m
- Sensibilité (Se) = 50,8 % ($IC_{95\,\%}$ = [37,8 ; 63,8])
- Spécificité (Sp) = 82,2 % ($IC_{95\,\%}$ = [73,8 ; 90,6])
- Valeur prédictive positive (VPP) = 86.4 % ($IC_{95\,\%}$ = [76,2 ; 96,6])
- Valeur prédictive négative (VPN) = 42.9 % ($IC_{95\,\%}$ = [29,7 ; 56,2])

TEP au fluorure de sodium
- Se = 93,1 % ($IC_{95\,\%}$ = [89,0 ; 97,3])
- Sp = 54,0 % ($IC_{95\,\%}$ = [37,1 ; 70,9])
- VPP = 81,8 % ($IC_{95\,\%}$ = [71,2 ; 92,5])
- VPN = 77,9 % ($IC_{95\,\%}$ = [66,2 ; 89,5])

TEP à la fluorocholine
- Se = 84,7 % ($IC_{95\,\%}$ = [74,7 ; 94,6])
- Sp = 91,1 % ($IC_{95\,\%}$ = [83,5 ; 98,6])
- VPP = 95,0 % ($IC_{95\,\%}$ = [90,6 ; 99,4])
- VPN = 74,9 % ($IC_{95\,\%}$ = [60,3 ; 89,4])

En termes de performances diagnostiques, la TEP à la fluorocholine apparait comme l'examen présentant les meilleures performances diagnostiques globales, et présente une supériorité significative en termes de spécificité par rapport aux deux autres examens.

L'étude Pinaquy et al.[10] (étude française) dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à l'IRM en termes de performances diagnostiques chez des patients ayant eu une prostatectomie et/ou un curage ganglionnaire (patients en rechute).
Lors de l'analyse par site ganglionnaire (n=482), les performances diagnostiques pour chaque examen ont été les suivantes :
TEP/TDM à la choline
Spécificité = 98 % (456/464), sensibilité = 56 % (10/18), VPN=98 % (456/464), VPP=56 %(10/18).
IRM
Spécificité = 99 % (452/458), sensibilité = 17 % (3/18), VPN=97 % (458/473), VPP=33 % (3/9).
Lors de l'analyse par patient (n=84), les performances diagnostiques pour chaque examen ont été les suivantes :

[9] Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. BJU Int. déc 2014;114(6):818‑23.
[10] Pinaquy J-B, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. The Prostate. 15 févr 2015;75(3):323‑31.

TEP/TDM à la choline
Spécificité = 94 % (32/35), sensibilité = 78 % (7/9), VPN=94 % (33/35), VPP=78 %(7/9).
IRM
Spécificité = 91 % (32/35), sensibilité = 33 % (3/9), VPN=84 % (32/38), VPP=50 % (3/6).

Parmi les études non fournies par le laboratoire mais publiées :
L'étude McCarthy et al[11], (n=26 patients) dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à deux examens d'imagerie standardisés (scanner abdomino-pelvien pour les lésions tissulaires et scanner osseux pour les lésions osseuses) en termes de détection des métastases chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie **(patients hormonorésistants)**. En cas de résultats discordants sur les lésions osseuses au premier examen, un suivi par scintigraphie osseuse était réalisé tous les 6 mois sur une période de deux ans afin d'observer toute augmentation de l'intensité ou de la taille de la lésion source de discordance. Au total, concernant la détection des métastases osseuses, la sensibilité et la spécificité de la TEP à la fluorocholine ont été respectivement de 96 % ($IC_{95\,\%}$ = [91 ; 97]) et de 100 % ($IC_{95\,\%}$ = [80 ; 100]).

7.1.2 Carcinome hépatocellulaire

Le laboratoire a fourni 2 études issues de la littérature.

L'étude de Talbot et al[12], étude de phase III, croisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes de sensibilité, de l'utilisation de la fluorocholine (FCH) *versus* fludésoxyglucose (FDG) en TEP/TDM, dans la caractérisation des nodules hépatiques suspects détectés par un des examens d'imagerie standards (échographie, IRM, scanner hélicoïdal, angiographie), chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.
La lecture des images a été faite en double aveugle par deux lecteurs (médecins nucléaires) indépendants.
Le diagnostic standard de référence était posé après biopsie ou selon les critères de Barcelone[13] par un hépatologue indépendant (n'ayant pas participé au recrutement et n'ayant pas accès aux images des TEP/TDM) au niveau du patient et au niveau des sites lésionnels.
Les patients inclus dans l'essai ont été randomisés en deux groupes avant tout examen par TEP/TDM afin de déterminer l'ordre des examens. Au total, 59 patients ont reçu les deux produits radiopharmaceutiques, 31 patients ont reçu la fluorocholine en premier puis le FDG en second avec un délai de 1 à 24 jours entre chaque examen. Les 28 autres patients ont reçu les deux mêmes produits radiopharmaceutiques dans l'ordre inverse, avec un délai de 1 à 28 jours entre

[11] McCarthy M, Siew T, Campbell A, Lenzo N, Spry N, Vivian J, et al. 18F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. janv 2011;38(1):14-22.
[12] Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. J Nucl Med. 2010 Nov;51(11):1699-706.
[13] **BCLC = Barcelona Clinic liver cancer**

Stade		Performance status (OMS)	Morphologie tumorale	Fonction hépatique
Stades précoces	**A1**	0	Unique, <5 cm	Pas d'HTP*, Bilirubinémie N
	A2	0	Unique, <5 cm	HTP*, Bilirubinémie N
	A3	0	Unique, <5 cm	HTP*, Hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, <3 cm	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	**B**	0	Multinodulaire	Child-Pugh A-B
Stade avancé	**C**	1-2	Invasion vasculaire, métastases	Child-Pugh A-B
Stade terminal	**D**	3-4	Indifférente	Child-Pugh C

*HTP = hypertension portale
Stades A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit

chaque examen. Au total, il y a eu 3 violations au protocole avec dépassement des 14 jours prévus entre les deux TEP/TDM, qui n'ont pas entraîné l'interruption d'essai des patients concernés.
Les patients ont reçu une perfusion IV d'une activité de 4 MBq/kg pour la FCH et de 5 MBq/kg pour le FDG.

Critère de jugement principal
En termes de diagnostic par patient : la sensibilité de la TEP/TDM pour la détection des CHC n'a pas été supérieure pour la fluorocholine (FCH) *versus* fludésoxyglucose (FDG) (88 % (30/34 patients diagnostiqués VP) *versus* 68 % (23/34), p=0,07).
En termes de diagnostic par site lésionnel : parmi les 122 sites évalués histologiquement, 113 étaient des lésions hépatiques, parmi celles-ci 82 étaient d'origine maligne et enfin 69 provenaient d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un cholangiocarcinome.
La sensibilité de la TEP/TDM a été supérieure pour la fluorocholine *versus* fludésoxyglucose (84 % (58/69 diagnostiqués VP) *versus* 67 % (46/69), p=0,01).

Critères de jugement secondaires
En termes de diagnostic par patient :
- La spécificité de la TEP/TDM a été supérieure pour le FDG *versus* FCH (36 % *versus* 68 %, p<0,008).
- La valeur prédictive positive de la TEP/TDM a été de 65 % pour l'utilisation de FCH *versus* 74 % pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- La valeur prédictive négative de la TEP/TDM a été de 69 % pour l'utilisation de FCH *versus* 61 % pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- le niveau de concordance inter-lecteurs (fiabilité/reproductibilité du test), estimé par le coefficient Kappa a été de 0,76 pour la FCH *versus* 0,88 pour le FDG (niveau de concordance considéré comme bon quand kappa compris entre 0,61 et 0,80 en général).

En termes de diagnostic par site lésionnel :
- La spécificité de la TEP/TDM a été supérieure pour le FDG *versus* FCH (71 % *versus* 48 %, p=0,01).
- La valeur prédictive positive de la TEP/TDM a été de 72 % pour l'utilisation de FCH *versus* 78 % pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- La valeur prédictive négative de la TEP/TDM a été de 66 % pour l'utilisation de FCH *versus* 57 % pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- le niveau de concordance inter-lecteurs (fiabilité/reproductibilité du test), estimé par le coefficient Kappa a été de 0,71 pour la FCH *versus* 0,88 pour le FDG.

L'étude Bieze et al[14], dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de performances diagnostiques l'utilisation de la TEP à la fluorocholine dans la détection des lésions intrahépatiques d'un CHC et le bilan d'extension. Au total 29 patients atteints d'un CHC et présentant au moins une lésion > 1 cm ont été inclus. Au total 48/53 lésions avérées ont été détectées (Se=88 %), et des lésions supplémentaires intra et extra-hépatiques ont été découvertes chez 17/29 patients par rapport à l'imagerie standard réalisée lors du diagnostic, ce qui a conduit au total à une modification de la prise en charge thérapeutique chez 15 patients.

Parmi les études non fournies par le laboratoire mais publiées :
L'étude Castilla-Lièvre et al[15], (n=33) dont l'objectif était de déterminer la valeur diagnostique de l'association de TEP à la FCH et au FDG dans le CHC chez les patients atteints d'hépatite chronique.

[14] Bieze M, Klümpen H-J, Verheij J, Beuers U, Phoa SSKS, van Gulik TM, et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. mars 2014;59(3):996‑1006.
[15] Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2016;43(5):852‑9.

Au total, parmi les 33 patients suspectés d'avoir un carcinome CHC par IRM ou scanner, 28 patients avaient un CHC, 4 avaient un cholangiocarcinome et 1 avait un adénome.
La médiane de temps entre les deux examens TEP a été de 5 jours.
En termes de performances diagnostiques par patient, la sensibilité a été de 75 % pour la TEP à la choline seule, 36 % avec la TEP au FDG seule et 93 % avec l'association TEP à la FCH et TEP au FDG.
En termes de performances diagnostiques par lésion, la sensibilité a été de 67 % pour la TEP à la choline seule, 30 % avec la TEP au FDG seule et 81 % avec l'association TEP à la FCH et TEP au FDG.
Par ailleurs la concentration en alpha fœtoprotéine (facteur de mauvais pronostic) a été supérieure pour les patients ayant des lésions observées au FDG (CHC peu différencié : mauvais pronostic).
Cette étude présente certaines limites (essai monocentrique et faible nombre de patients), néanmoins il apparait que la fixation du FDG ou de la FCH semble être un facteur pronostique et histologique (CHC bien différencié *versus* peu différencié).
Ainsi, l'association de ces deux examens pourrait représenter une aide supplémentaire dans l'orientation thérapeutique (transplant ou résection chirurgicale).

Enfin et selon les experts :
- Lorsque le diagnostic de CHC est posé, le plus souvent par l'imagerie seule (seul cancer ne nécessitant pas de preuve histologique pour être traité), les patients sont orientés vers les centres de référence, afin de déterminer la prise en charge adaptée selon le stade de la maladie. La TEP à la FCH en association à la TEP au FDG est faite systématiquement dans les centres de référence dans le cadre du bilan pronostic, néanmoins ces examens sont réalisés presque uniquement dans ces centres qui en ont d'une part l'habitude et d'autre part les moyens matériels.

- L'examen TEP à la fluorocholine est un examen peu invasif utilisé dans le but d'apporter des éléments pronostiques sur la tumeur (tumeur de bon pronostic quand elle fixe la choline, mauvais pronostic lorsqu'elle fixe le FDG) et sur le bilan d'extension. Ces informations pronostiques sont très utiles dans le choix du traitement à proposer au patient, le traitement optimal étant la transplantation hépatique et ne pouvant être proposé à tous. Il est donc nécessaire de sélectionner les patients. En effet l'arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique du CHC est basé sur très peu de choses (principalement taille, nombre de lésions, fonction hépatique et état général du patient).

- La TEP à la FCH n'est donc pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-fœtoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

07.2 Tolérance

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée de tolérance. Néanmoins, aucun événement indésirable particulier n'a été décrit dans les études.
Le résumé des caractéristiques du produit stipule qu'aucun effet indésirable grave n'a été observé à ce jour.
Par ailleurs, il y est indiqué que l'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou provoquer des déficiences héréditaires. Cependant, l'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

07.3 Résumé & discussion

Cancer de la prostate
L'évaluation de PROSTATEP dans le cadre du bilan d'extension du cancer de la prostate (stadification initiale dans les formes à haut risque ou recherche de récidive loco-régionales ou

métastatiques en cas de ré-ascension de la concentration sérique de PSA) repose sur les mêmes données que les autres spécialités à base de fluorochonile disponibles dans cette indication (IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).
Pour rappel, les trois avantages majeurs relevés par les experts en pratique clinique ont été les suivants :
- tout d'abord, la TEP à la ^{18}F-fluorocholine est l'examen le plus performant dans la recherche de métastases osseuses de cancer de la prostate chez les patients à haut risque métastatique, notamment du fait de sa meilleure spécificité et d'une sensibilité au moins équivalente aux autres examens.
- ensuite, la TEP à la ^{18}F-Fluorocholine permet un balayage corps entier et présente donc le double avantage d'être très performant dans la recherche de localisations osseuses et de permettre, lors d'un même examen, de rechercher des récidives dans la loge prostatique et les aires ganglionnaires même si dans ces deux derniers cas la sensibilité est inférieure, avec toutefois de très bonnes spécificité et VPP.
- enfin, toute technique d'imagerie diagnostique (non interventionnelle) ne peut avoir d'impact sur la morbidité et la mortalité d'une affection que par l'intermédiaire des modifications de prise en charge qu'il provoque. A ce titre, l'impact sur la modification de la prise en charge thérapeutique est établi dans près d'un cas sur deux dans cette indication. Ainsi, la découverte de métastases osseuses va modifier les champs de radiothérapie en ciblant plus spécifiquement les métastases lorsque celles-ci sont peu nombreuses. A l'inverse on pourra renoncer à la radiothérapie lorsqu'il existe une ostéose diffuse. De plus le recours au traitement hormonal peut être influencé par la découverte ou non de métastases osseuses.

Carcinome hépatocellulaire
De même, l'évaluation de PROSTATEP dans le cadre du bilan diagnostic du CHC repose sur les mêmes données que les autres spécialités à base de fluorochonile disponibles dans cette indication (IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).
Selon ces données, la TEP à la FCH n'est pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-fœtoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est en général cliniquement asymptomatique.
Il est le plus souvent découvert devant :
- une élévation de la valeur du PSA sérique total ;
- une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal ;
- un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement chirurgical d'un obstacle prostatique.
Plus rarement, il peut être découvert au décours d'une infection de l'appareil urinaire, d'une hématurie, d'une rétention chronique ou aiguë d'urine, de lombalgies ou de douleurs osseuse.

La confirmation du diagnostic de cancer de la prostate est faite par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale.
L'indication de la biopsie prostatique est posée au cas par cas, par l'urologue en lien avec le médecin traitant et après discussion avec le patient[16].

[16] HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer de la prostate. Janvier 2012.

Le bilan d'extension permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance.
Il ne doit pas être réalisé à titre systématique ; il est réservé aux patients considérés les plus à risque d'extension (selon la classification de D'Amico).
Pour le bilan d'extension, l'indication d'une imagerie complémentaire et le cas échéant le choix des examens relèvent de l'équipe de soins spécialisée (urologue, oncologue médical, radiothérapeute, radiologue).
Peuvent alors être discutées :
- une IRM pelvi-prostatique et/ou,
- une TDM abdomino-pelvienne pour les tumeurs localement évoluées et/ou,
- une scintigraphie osseuse, ou plus rarement une IRM du corps entier pour les explorations osseuses.

Pour les tumeurs localisées (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'autres organes), la classification de D'Amico distingue 3 niveaux de risque de récidive biochimique à 10 ans après un traitement local (Tableau 1) :

Tableau 1 - Cancers de la prostate localisés : risque de récidive biochimique (classification de D'Amico)

	Faible risque *(a)*	Risque intermédiaire	Haut risque *(b)*
Stade clinique (TNM)	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/ml)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

(a) Un faible risque implique la totalité des critères.
(b) Un seul critère présent suffit pour considérer le risque élevé

Rappel de la classification TNM pour les tumeurs localisées :
- T2a : tumeur limitée à la moitié d'un lobe ou moins,
- T2b : tumeur de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe,
- T2c : atteinte des 2 lobes,
- T3a : extension extra-corpusculaire uni ou bilatérale (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'un autre organe).

Le choix du bilan d'extension se fait selon un référentiel de pratiques. Pour la recherche de métastases osseuses, la scintigraphie osseuse est la technique actuellement la plus répandue ; elle peut être remplacée par la TEP du squelette au fluorure (^{18}F).
La TEP/TDM à la choline ou son analogue fluoré a sa place dans le bilan d'extension ganglionnaire et osseux des adénocarcinomes à haut risque métastatique[17] La TEP/TDM du squelette est plus performante que la scintigraphie. Lorsque ces examens sont disponibles, le choix entre scintigraphie du squelette, TEP/TDM du squelette et TEP/TDM à la choline est à discuter avec le médecin nucléaire.
La TEP/TDM à la choline ou son analogue fluoré a sa place dans la récidive occulte (augmentation inexpliquée de la concentration de PSA) ou la restadification d'une récidive connue[17].

08.2 Carcinome hépatocellulaire

Le CHC se développe presque toujours à partir d'une hépatopathie chronique principalement alcoolique ou virale ou métabolique, soit au stade de cirrhose dans environ 90 % des cas, soit à un stade précirrhotique.
Exceptionnellement, le CHC peut survenir sur un foie sain.

[17] Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Cancer de la prostate. 2013 [Internet]. [cité 16 janvier 2017]. Disponible sur: http://gbu.radiologie.fr/

En France, l'alcoolisme chronique en est la principale cause, suivie de l'infection par les virus des hépatites C (VHC), la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB).
Parmi les objectifs du bilan initial :
Confirmer toute suspicion diagnostique et préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur.
Recueillir, pour guider la décision thérapeutique :
- les éléments nécessaires pour la classification du cancer selon son stade et les autres critères pronostiques ;
- les éventuelles comorbidités du patient et contre-indications à certains traitements.

Imagerie

- **Échographie abdominale**

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué lors d'une échographie réalisée dans le cadre de la surveillance d'une hépatopathie chronique.
En dehors de cette situation, l'échographie est demandée devant une suspicion clinique de CHC. En cas de suspicion forte associée à une échographie normale, le diagnostic ne doit pas être éliminé. Une imagerie de deuxième intention doit alors être réalisée. Une image douteuse à l'échographie requiert également une imagerie de deuxième intention[18]**.**

- **Imagerie de deuxième intention : imagerie en coupes avec injection de produit de contraste**

En l'absence de contre-indication, la TDM thoraco-abdominopelvienne avec temps artériel, portal et tardif après injection de produit de contraste iodé est indispensable.
La TDM permettra également une évaluation de l'extension à distance (ganglion, os, poumon, surrénales, péritoine).
La TDM et l'IRM hépatique sont habituellement complémentaires pour le diagnostic. Elles permettent toutes les deux d'une part de caractériser la lésion et d'autre part de préciser son extension locorégionale (notamment la présence d'une thrombose portale, de lésions satellites). L'IRM est plus spécifique que la TDM pour différencier les nodules cancéreux des lésions bénignes ou précancéreuses. Elle est donc réalisée en cas de nodule non caractérisé par la TDM ou de forte suspicion clinico-biologique de CHC sans lésion à la TDM[18].

- **Biologie**

Le dosage de l'alpha foeto-protéine (αFP) est systématique.
Elle est élevée dans 50 à 75 % des cas mais très souvent à titre non spécifique (lorsque inférieure à 200 µg/l). Un taux sérologique normal n'élimine pas le diagnostic.
Elle peut être également utile dans le cadre ultérieur du suivi du patient pour évaluer sa réponse au traitement et pour détecter une éventuelle récidive.
Aucun autre marqueur biologique n'est utile.

- **Biopsie et examen anatomopathologique**

La ponction-biopsie du foie dirigée sous échographie ou éventuellement sous TDM n'est pas systématique et doit être discutée au cas par cas. La biopsie expose au risque de saignement ou de dissémination tumorale le long du trajet de ponction (moins de 1 % des cas).
La biopsie peut être évitée lorsque les critères diagnostiques non invasifs (radiologiques et biologiques) sont réunis.

Par ailleurs, ces recommandations sont retrouvées dans le Thésaurus national de cancérologie digestive[19] : le diagnostic de CHC est habituellement envisagé après la découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée. La caractérisation du ou des nodule(s) repose sur l'examen de leur vascularisation.

[18] HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer primitif du foie. Novembre 2010.
[19] Thésorus national de cancérologie digestive. Chapitre 7 : Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 30 juillet 2015. [Internet]. [cité 16 janvier 2017]. Disponible sur: http://www.tncd.org/

Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale sont les deux examens de référence.

Enfin, selon le guide national de bon usage des examens d'imagerie médicale[20], l'IRM abdominopelvienne est l'examen le plus performant pour la détection de nodules de CHC supplémentaires.
La TEP est indiquée seulement dans certains cas particuliers : en cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié, la TEP/TDM à la choline pour le bilan d'extension des lésions intrahépatiques et la détection des métastases extra-hépatiques.
TEP/TDM au FDG en cas de carcinome hépatocellulaire peu différencié, avant greffe ou pour la valeur pronostique.

En résumé et selon les experts : La TEP à la FCH n'est donc pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-foetoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

[20] Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Carcinome hépato-cellulaire - bilan pré-thérapeutique. 2013 [Internet]. [cité 30 déc 2016]. Disponible sur: http://gbu.radiologie.fr/

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Dans le diagnostic du cancer de la prostate

◗ Le caractère de gravité du cancer de la prostate n'est connu qu'au terme de l'exploration par TEP/TDM. Les résultats conditionnent le devenir clinique des patients (pronostic et prise en charge thérapeutique).

◗ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

◗ Il existe d'autres produits radiopharmaceutiques à base de fluorocholine ainsi que des alternatives diagnostiques.

◗ La TEP à la fluorocholine est un examen de deuxième intention dans cette indication et parait se positionner principalement dans le bilan d'extension ganglionnaire et osseuse chez les patients à haut risque métastatique et dans la restadification des récidives connues.

◗ Intérêt de santé publique :
Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués en cancérologie dans la recherche de métastases et dans la surveillance des patients, notamment en cas de cancer de la prostate.
Le cancer métastatique est une maladie dont le poids sur la santé publique est majeur. Le poids représenté par le cancer de la prostate est important (environ 380 000 DALYs Zone Euro A, 2004).
L'amélioration de la prise en charge du cancer de la prostate (y compris le dépistage de lésions métastatiques osseuses) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019).
Au vu des données des essais cliniques et de l'avis des experts, la TEP après administration de fluorocholine (^{18}F) a de meilleures performances diagnostiques que les comparateurs.
Cependant, en termes populationnels, l'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée.
En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité PROSTATEP dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROSTATEP 500 MBq/mL, solution injectable est <u>important</u> dans les indications « stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate » et « recherche de récidive loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique en PSA ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

9.1.2 Dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire

◗ Le caractère de gravité de l'affection n'est connu qu'au terme de l'exploration par TEP/TDM. Les résultats conditionnent le devenir clinique des patients (pronostic et prise en charge thérapeutique).
◗ Il s'agit d'un médicament à visée pronostique.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
◗ Il existe d'autres produits radiopharmaceutiques à base de fluorocholine, ainsi que des alternatives diagnostiques.
◗ La TEP à la fluorocholine est un examen additionnel à valeur pronostique, préconisé uniquement une fois le diagnostic de carcinome hépatocellulaire établi.

◗ Intérêt de santé publique :
Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués en cancérologie, pour la recherche de métastases et la surveillance des patients, ainsi qu'à visée diagnostique, notamment en cas de carcinome hépatocellulaire. Le poids de santé publique du cancer hépatique est important (environ 280 000 DALYs Zone Euro A, 2004). L'amélioration de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (y compris sa détection) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019). Les données des essais cliniques, notamment une étude de phase III croisée, en ouvert *versus* fludésoxyglucose (FDG) montrent une meilleure sensibilité de la TEP/TDM avec la fluorocholine que sous fludésoxyglucose (FDG) mais uniquement sur le critère « détection par site lésionnel » (et non par patient). L'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée. Ainsi il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité.
En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité PROSTATEP dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROSTATEP 500 MBq/mL, solution injectable est <u>important</u> dans l'indication :
« <u>Carcinome hépatocellulaire</u> :
- Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.
- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est envisagé ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

PROSTATEP 500 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine indiquées dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque (IASOCHOLINE, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International).

PROSTATEP 500 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire (IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).

09.3 Population cible

La Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire, a publié le tableau de bord national de médecine nucléaire[21] selon lequel en 2015, **11 557 examens par TEP/TDM avec la fluorocholine** ont été réalisés.

[21] Tableau de bord national de Médecine Nucléaire, Enquête Nationale 2015. [Internet]. [cité 30 déc 2016]. Disponible sur: http://www.sfmn.org/images/pdf/InformationsProfessionnelles/2015_NATIONAL.pdf