

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juillet 2017***Date d'examen : 19 avril 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 mai 2017
a fait l'objet d'une audition 5 juillet 2017.***fluoroestradiol (¹⁸F)****ESTROTEP 500 MBq/mL, solution injectable**

Flacon de 10 mL (CIP : 34009 550 243 0 9)

Laboratoire CYCLOPHARMA

Code ATC	V09IX11 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Fluoroestradiol (¹⁸F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). ESTROTEP est un produit radiopharmaceutique indiqué pour la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes. »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la gravité du cancer du sein RE+ métastatique et de son incidence (54 062 nouveaux cas en 2015), - du besoin à disposer de nouveaux moyens diagnostiques aussi performants et moins invasifs que l'examen anatomopathologique après biopsie, - de la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles, suggérant une sensibilité de l'ordre de 84%, IC95%= [73 ; 91] et une spécificité d'environ 98%, IC95% = [90 ; 100]) dans la détection des lésions RE+ ainsi qu'une VPN d'environ 73%, IC95%= [58 ; 89] et une VPP d'environ 52%, IC95%= [34 ; 69] dans la prédiction de la réponse au traitement hormonal, - l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ou l'organisation des soins, <p>ESTROTEP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie diagnostique	<p>Dans la mesure où :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'imagerie TEP au fluoroestradiol (¹⁸F) permet de caractériser uniquement l'expression des récepteurs estrogéniques mais pas celle des récepteurs progestérone, HER2 ou d'autres biomarqueurs contrairement à l'examen anatomopathologique après biopsie des lésions, - les données démonstratives disponibles sont insuffisantes, en particulier dans les situations de bilan d'extension difficile (métastases précoces sous hormonothérapie, peu accessibles à la biopsie...), <p>la Commission estime que la place de l'imagerie TEP après administration d'ESTROTEP (fluoroestradiol, ¹⁸F) dans la stratégie diagnostique des adultes atteints de cancers du sein métastatiques exprimant initialement le récepteur des estrogènes ne peut être définie.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 21 juillet 2016 Engagement dans le cadre de l'AMM : réalisation d'une étude évaluant l'impact de la TEP au fluoroestradiol (¹⁸ F) sur la prise en charge.
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	2015 V Divers V09 Radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09I Détection de tumeur V09IX Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur V09IX11 Fluoroestradiol (¹⁸ F)

02 CONTEXTE

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

Le fluoroestradiol (¹⁸F), principe actif d'ESTROTEP, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au ¹⁸F et destiné à l'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP). Le fluoroestradiol (¹⁸F) ou FES se comporte comme un analogue de l'estradiol et se lie aux récepteurs estrogéniques permettant ainsi de détecter les métastases exprimant ces récepteurs (RE+).

Il est à noter que l'indication d'ESTROTEP pour la caractérisation des lésions métastatiques dans le cancer du sein correspond à un acte inscrit à la CCAM (code : ZZQL016, libellé : tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Fluoroestradiol (¹⁸F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

ESTROTEP est un produit radiopharmaceutique indiqué pour la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes.»

04 POSOLOGIE

« L'activité recommandée chez l'adulte pesant 70 kg peut varier de 140 à 280 MBq (selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition) administrée par injection intraveineuse directe.

Populations spéciales

Patients âgés

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

L'activité à administrer doit être considérée avec attention, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients.

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 du fluoroestradiol (¹⁸F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ESTROTEP dans la population pédiatrique. »

05 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 54 062 nouveaux cas en 2015, le cancer du sein représente la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31%) et est à l'origine de 18% des décès féminins liés à un cancer¹. Environ 5 à 15% des cancers du sein sont d'emblée métastatiques et environ 20 à 30% évoluent vers un stade métastatique après traitement^{2,3}. Plus des deux tiers des tumeurs primitives expriment des récepteurs estrogéniques⁴.

Le bilan standard d'imagerie repose sur la mammographie, éventuellement complétée par une échographie. Le diagnostic de cancer du sein est affirmé par l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique.

Le bilan d'extension permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance. Il n'est pas systématique et doit être réservé aux patientes présentant des points d'appel cliniques. Il relève d'une équipe de soin spécialisée et peut inclure des examens de biologie (marqueurs tumoraux) ou d'imagerie (IRM mammaire, TEP-FDG en cas de suspicion de récurrence, ...)^{5,6}.

La stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux notamment estrogéniques (RE) et/ou récepteurs à l'HER2)^{5,7,8}.

Actuellement, l'évaluation de l'expression des récepteurs estrogéniques est réalisée par examen anatomopathologique après biopsie de la tumeur primitive et d'une lésion secondaire pour les tumeurs au stade métastatique. Elle permet de prédire la réponse au traitement antihormonal mais doit être réévalué en cas de récurrence ou de progression de la tumeur vers un stade

¹ INCa. Les cancers en France – Edition 2015. Avril 2016. Disponible en ligne sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>

² Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon

³ Early breast Cancer trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341-52

⁴ Blamey, R. W., B. Hornmark-Stenstam, G. Ball, M. Blichert-Toft, L. Cataliotti, A. Fourquet, J. Gee, K. Holli, R. Jakesz, M. Kerin, R. Mansel, R. Nicholson, T. Pienkowski, S. Pinder, M. Sundquist, M. van de Vijver, and I. Ellis. 2010. 'ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer', *Eur J Cancer*, 46: 56-71.

⁵ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁶ Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Disponible sur: <http://gbu.radiologie.fr/>

⁷ Cardoso F et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 2.2016

métastatique en raison de son évolution possible au cours du temps et de son hétérogénéité entre la tumeur primitive et les métastases dans 15 à 30% des cas^{7,9,10}.

Bien que l'examen anatomopathologique après biopsie puisse permettre d'évaluer l'expression des récepteurs estrogéniques des lésions secondaires à un cancer du sein RE+ métastatique, il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens diagnostiques aussi performants et moins invasifs dans cette stratégie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments utilisés dans la TEP

La TEP-FDG peut être réalisée dans le cadre du bilan d'extension de nombreux cancers, en particuliers les formes agressives, pour détecter et dénombrer les métastases à distance et évaluer leur réponse métabolique au traitement. Les médicaments à base de FDG disposant d'une AMM pour l'imagerie TEP dans le bilan d'extension du cancer du sein et la détection des récurrences suspectées sont :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	AMM	Indication	Avis CT	Agrément aux Collectivités
FLUCIS (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>CIS Bio International</i>	01/02/2009 (décentralisée)		04/1/2009 SMR important ASMR V	Oui
FLUDÉSOXYGLUCOSE -IBA (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>IBA Pharma</i>	05/12/2012 (reconnaissance mutuelle)	Cancer du sein : • Stadification • Détection des récurrences suspectées	16/07/2003 SMR important ASMR V	
GLUCOTEP (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>Cyclopharma</i>	02/06/2009 (nationale)		16/07/2003 SMR important ASMR V	
GLUSCAN 600 MBq/mL (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	30/05/2005 (reconnaissance mutuelle)	Cancer du sein : • Stadification • Suivi de la réponse thérapeutique	21/09/2005 SMR important ASMR V	Non
GLUSCAN 500 MBq/mL (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	10/08/2008 (décentralisée)	Cancer du sein : • Stadification	Inscription non sollicitée	
EFDEGE (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>Iason GmbH</i>	15/12/2003 (reconnaissance mutuelle)	Cancer du sein : • Stadification • Détection des récurrences suspectées	Inscription non sollicitée	
METATRACE FDG (fludésoxyglucose, ¹⁸ F) <i>Petnet Solutions</i>	27/04/2010 (reconnaissance mutuelle)		06/04/2011 SMR important ASMR V	

Dans le bilan d'évaluation du cancer du sein, ces médicaments sont pris en charges dans le cadre de l'acte associé à la TEP-FDG, inscrit à la CCAM.

⁹ Li BD, Byskosh A, Molteni A, Duda RB. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol*. 1994 Oct;57(2):71-7.

¹⁰ Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):587-92. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1156.

06.2 Autres technologies de santé

Imagerie

Une IRM mammaire, abdominopelvienne ou osseuse peut être réalisée dans le cadre du bilan d'extension.

Histopathologie

L'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique permet de poser le diagnostic de certitude et d'apprécier les éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements : type histologique, grade, présence ou non de récepteurs hormonaux (estrogènes, progestérone), surexpression ou non de HER2.

► Conclusion

Dans la caractérisation des lésions secondaires à un cancer du sein RE+ métastatique visant à évaluer l'expression des récepteurs estrogéniques le comparateur cliniquement pertinent est l'examen anatomopathologique par immunohistochimie après biopsie.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- Des données bibliographiques visant à documenter les performances de la TEP-FES dans la détection et la caractérisation des lésions du cancer du sein,
- Une étude de phase II (ESTROTEPREDIC) et des données bibliographiques visant à documenter les performances de la TEP-FES afin de prédire la réponse à l'hormonothérapie.

En complément de ces données, une revue de la littérature concernant le potentiel de l'imagerie TEP-FES dans le cancer du sein RE+ été identifiée.

07.1 Efficacité

7.1.1 Détection et caractérisation des lésions du cancer du sein

Selon les données fournies par le laboratoire, les performances de la TEP-FES dans la détection et la caractérisation des lésions du cancer du sein ont été évaluées dans six études ouvertes monocentriques publiées entre 1988 et 2011.

Une étude de **McGuire et al.**¹¹ (n=16), a permis d'observer une augmentation de la fixation du FES avant traitement pour 53 des 57 lésions métastatiques RE+ étudiées.

Une étude de **Mintun et al.**¹² (n=13), a permis d'observer une corrélation entre la TEP-FES et la concentration des RE mesurée *in vivo* (r=0,96).

Une étude de **Dehdashti et al.**¹³ (n=53), a comparé la TEP-FES au dosage *in vitro* des récepteurs estrogéniques pour la caractérisation de tumeurs primitives ou secondaires de cancer du sein

¹¹ McGuire, A. H., F. Dehdashti, B. A. Siegel, A. P. Lyss, J. W. Brodack, C. J. Mathias, M. A. Mintun, J. A. Katzenellenbogen, and M. J. Welch. 1991. 'Positron tomographic assessment of 16 alpha-[18F] fluoro-17 beta-estradiol uptake in metastatic breast carcinoma', J Nucl Med, 32: 1526-31.

¹² Mintun, M. A., M. J. Welch, B. A. Siegel, C. J. Mathias, J. W. Brodack, A. H. McGuire, and J. A. Katzenellenbogen. 1988. 'Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors', Radiology, 169: 45-8.

¹³ Dehdashti, F., J. E. Mortimer, B. A. Siegel, L. K. Griffeth, T. J. Bonasera, M. J. Fusselman, D. D. Detert, P. D. Cutler, J. A. Katzenellenbogen, and M. J. Welch. 1995. 'Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays', J Nucl Med, 36: 1766-74.

nouvellement diagnostiqué. Parmi les 43 patientes pour lesquelles le diagnostic de cancer du sein a été établi (23 tumeurs primitives, 15 métastatiques et 4 récurrentes), une corrélation entre l'imagerie TEP-FES et le dosage *in vitro* a été observé dans 88% des cas.

Une étude de **Mortimer et al.**¹⁴ (n=43), a permis d'observer une sensibilité de 76% et une spécificité de 100% de la TEP-FES par rapport à l'immunohistochimie.

Une étude de **Peterson et al.**¹⁵ (n=17), a comparé la TEP-FES à l'immunohistochimie des récepteurs estrogéniques pour la caractérisation de tumeurs primitives ou secondaires de cancer du sein nouvellement diagnostiqué. Une corrélation entre l'imagerie TEP-FES et l'immunohistochimie a été observé pour 16 des 17 patientes.

Une étude de **Kurland et al.**¹⁶ (n=91), a étudié l'hétérogénéité de la fixation aux récepteurs estrogéniques avec la TEP-FES chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ confirmé par biopsie. Aucune fixation du FES n'a été observée chez 34 des 91 patientes étudiées.

En l'absence de revue systématique de la littérature et compte tenu de la méthodologie de ces études (études monocentriques, ouvertes, anciennes et réalisées sur des effectifs limités), leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

7.1.2 Prédiction de la réponse à l'hormonothérapie

Selon les données fournies par le laboratoire, les performances de la TEP-FES afin de prédire la réponse au traitement hormonal dans les cancers du sein métastatiques RE+ ont été évaluées dans :

- une étude de phase II, multicentrique, en simple aveugle : étude ESTROTEPREDIC réalisée entre 2012 et 2014 (non publiée) ;
- quatre études ouvertes monocentriques publiées entre 2001 et 2014.

ESTROTEPREDIC (n=72), étude française de phase II, multicentrique, en simple aveugle avait pour objectif de comparer le pourcentage de réponse au traitement à 6 mois chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, en fonction de la positivité de la TEP-FES (au niveau de toutes les lésions connues). Les résultats obtenus après évaluations visuelle et quantitative ($SUV \geq 2$)¹⁷ chez 61 patientes ont été similaires avec :

- une valeur prédictive négative (VPN) de 73%, IC95%= [58 ; 89] (progression de la maladie chez 22 des 30 patientes pour lesquelles les fixations TEP-FDG et TEP-FES ne coïncidaient pas),
- une valeur prédictive positive (VPP) de 52%, IC95%= [34 ; 69] (absence de progression de la maladie chez 16 des 31 patientes pour lesquelles les fixations TEP-FDG et TEP-FES coïncidaient).

Une étude de **Mortimer et al.**¹⁸ (n=40), a évalué si la TEP-FES pouvait prédire la réponse au traitement hormonal chez des patientes atteintes de cancers du sein RE+ localement avancés ou

¹⁴ Mortimer, J. E., F. Dehdashti, B. A. Siegel, J. A. Katzenellenbogen, P. Fracasso, and M. J. Welch. 1996. 'Positron emission tomography with 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy', *Clin Cancer Res*, 2: 933-9.

¹⁵ Peterson, L. M., D. A. Mankoff, T. Lawton, K. Yagle, E. K. Schubert, S. Stekhova, A. Gown, J. M. Link, T. Tewson, and K. A. Krohn. 2008. 'Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol', *J Nucl Med*, 49: 367-74.

¹⁶ Kurland, B.D, Lanell M. Peterson, Jean H. Lee, Hannah M. Linden, Erin K. Schubert, Lisa K. Dunnwald, Jeanne M. Link, Kenneth A. Krohn, and David A. Mankoff. 2011. " Between-Patient and Within-Patient (Site-to-Site) Variability in Estrogen Receptor Binding, Measured In Vivo by 18F-Fluoroestradiol PET", *J Nucl Med*, 52:1541-49.

¹⁷ Critères pour l'évaluation de la réponse prédictive à l'hormonothérapie basée sur le FES :

- Estimation qualitative visuelle de la fixation du FES au niveau des foyers suspectés par l'examen FDG
- Quantification de la fixation du FES sur les lésions cibles avec Standardized Uptake Values (SUV) ≥ 2

¹⁸ Mortimer, J. E., F. Dehdashti, B. A. Siegel, K. Trinkaus, J. A. Katzenellenbogen, and M. J. Welch. 2001. 'Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer', *J Clin Oncol*, 19: 2797-803.

métastatiques après 7 à 10 jours de traitement par tamoxifène. Après évaluation quantitative (SUV>2), la VPP a été de 79% (réponse au traitement chez 19 des 24 patientes ayant une TEP-FES positive) et la VPN de 88% (absence de réponse chez 14 des 16 patientes ayant une TEP-FES négative).

Une étude de **Linden et al.**¹⁹ (n=47), a évalué la capacité de la TEP-FES à prédire la réponse au traitement hormonal chez des patientes atteintes de cancers du sein RE+ récurrents ou métastatiques après 6 mois de traitement par inhibiteur de l'aromatase. Une association entre TEP-FES et réponse au traitement a été observée après évaluation quantitative (absence de réponse chez les 15 patientes ayant une TEP-FES négative (SUV<1,5) et réponse chez 11 des 32 patientes ayant une TEP-FES positive) alors qu'aucune association n'a été mise en évidence après évaluation visuelle qualitative.

Une étude de **Dehdashti et al.**²⁰ (n=51), a évalué si la TEP-FDG et la TEP -FES pouvaient prédire la réponse au traitement hormonal chez des patientes ménopausées atteintes de cancers du sein RE+ localement avancés ou métastatiques après 6 mois de traitement par inhibiteur de l'aromatase ou fluevestrant. Après test à l'estradiol, la TEP-FDG et la TEP-FES ont chacune été corrélées à la réponse au traitement avec une fixation significativement plus intense en cas de réponse. Après évaluation quantitative de la TEP-FES (SUV≥2), la VPP a été de 50% (réponse au traitement chez 12 des 24 patientes ayant une TEP-FES positive) et la VPN de 81% (absence de réponse chez 5 des 27 patientes ayant une TEP-FES négative).

Une étude de **Peterson et al.**²¹ (n=15), a évalué l'utilité de la TEP-FES pour prédire la réponse au traitement hormonal chez des patientes atteintes de cancers du sein RE+ métastatiques après 6 mois de traitement. Les résultats observés après analyses visuelle et quantitative (SUV>1,5) ont été similaires avec une absence de réponse chez 5 des 7 patientes ayant une TEP-FES négative.

De même que les études visant à documenter les performances de la TEP-FES dans la détection et la caractérisation des lésions du cancer du sein, les résultats des études ayant évalué le lien avec la réponse à l'hormonothérapie doivent être interprétés avec prudence en l'absence de revue systématique de la littérature et compte tenu de leur méthodologie (études anciennes ou non publiées, réalisées sur des effectifs limités et biaisées notamment par l'efficacité du traitement hormonal et les mécanismes d'hormonorésistance).

¹⁹ Linden, H. M., S. A. Stekhova, J. M. Link, J. R. Gralow, R. B. Livingston, G. K. Ellis, P. H. Petra, L. M. Peterson, E. K. Schubert, L. K. Dunnwald, K. A. Krohn, and D. A. Mankoff. 2006. 'Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer', *J Clin Oncol*, 24: 2793-9.

²⁰ Dehdashti, F., J. E. Mortimer, K. Trinkaus, M. J. Naughton, M. Ellis, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, and B. A. Siegel. 2009. 'PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer', *Breast Cancer Res Treat*, 113: 509-17.

²¹ Peterson, L. M., Lanell M. Peterson¹, Brenda F. Kurland, Erin K. Schubert, Jeanne M. Link, V.K. Gadi, Jennifer M. Specht, Janet F. Eary, Peggy Porter, Lalitha K. Shankar, David A. Mankoff, and Hannah M. Linden, 2014. A Phase 2 Study of 16α-[18F]-fluoro-17β-estradiol Positron Emission Tomography (FES-PET) as a Marker of Hormone Sensitivity in Metastatic Breast Cancer (MBC). *Mol Imaging Biol*. 2014 June: 431-40

7.1.3 Revue de la littérature

Une revue de la littérature de **van Kruchten et al.**²² a synthétisé les données issues de certaines études détaillées ci-dessus. Pour la détection et l'évaluation de l'expression des récepteurs estrogéniques des lésions de cancer du sein par TEP-FES, elle suggère :

- une sensibilité de 84%, IC95%= [73 ; 91], sur la base des études de Mintun et al.¹², Dehdashti et al.¹³, Mortimer et al.¹⁴ et Peterson et al.¹⁵ (n=62 lésions),
- une spécificité de 98%, IC95%= [90 ; 100], sur la base des études de Dehdashti et al.¹³, Mortimer et al.¹⁴ et Peterson et al.¹⁵ (n=52 lésions).

Pour la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie grâce à la TEP-FES (SUV \geq 1,5) chez des patients atteints de cancers du sein métastatiques, elle suggère :

- une VPN de 88% (absence de bénéfice clinique chez 37 des 42 patients TEP-FES négative traités),
- une VPP de 65% (bénéfice clinique chez 62 des 96 patients TEP-FES positive traités), sur la base d'études de Dehdashti et al.^{20,23}, Mortimer et al.¹⁸ et Linden et al.¹⁹ (n=138 patients atteints de cancers du sein métastatiques).

En l'absence d'approche systématique et de méthodologie clairement explicitée, les résultats de cette revue doivent également être interprétés avec prudence.

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.

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment :

- **Réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques** : Si des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques surviennent, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être mis en place, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.
- **Risques de cancers et d'anomalies héréditaires** : L'exposition à des rayonnements ionisants peut éventuellement induire un cancer ou favoriser le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 6,4 mSv pour une activité maximale recommandée de 280 MBq, la survenue de ces effets indésirables est peu probable.
- **Risques liés à la présence d'alcool et de sodium** : En fonction du moment à laquelle l'injection est réalisée, la quantité de sodium administrée au patient peut dans certains cas atteindre 39 mg. Ceci doit être pris en considération pour les patients suivant un régime hyposodé.

Ce médicament contient 3,5 % en volume d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 280 mg par dose, ce qui correspond à 7 mL de bière ou à 3 mL de vin par dose. Cela peut avoir un effet nocif chez les patients souffrant d'alcoolisme et doit également être pris en compte chez la femme enceinte ou allaitante et chez les populations à haut risque comme les patients atteints de maladie hépatique ou d'épilepsie.

²² van Kruchten M, de Vries EG, Brown M, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):e465-75. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70292-4.

²³ Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 51-56.

07.3 Résumé & discussion

ESTROTEP est un produit radiopharmaceutique composé de fluoroestradiol (^{18}F) ou FES, destiné à la TEP et indiqué dans la caractérisation des lésions secondaires à un cancer du sein RE+ métastatique afin d'évaluer l'expression des récepteurs estrogéniques.

Son évaluation dans cette indication repose principalement sur des données bibliographiques et sur l'étude de phase II ESTROTEPREDIC. Ces données d'efficacité suggèrent une sensibilité de l'ordre de 84%, IC95% = [73 ; 91] et une spécificité d'environ 98%, IC95% = [90 ; 100] dans la détection des lésions RE+ ainsi qu'une VPN d'environ 73%, IC95% = [58 ; 89] et une VPP d'environ 52%, IC95% = [34 ; 69] dans la prédiction de la réponse au traitement hormonal.

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu de la méthodologie des études (études anciennes ou non publiées, réalisées sur des effectifs limités) et des biais liés à l'efficacité du traitement hormonal et aux mécanismes d'hormonorésistance.

Il convient de noter que le FES a un métabolisme hépatique qui limite son utilisation pour la caractérisation des lésions hépatiques.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal de tolérance.

Au total, les données disponibles sont issues d'études de faible niveau de preuve et ne permettent pas de tirer de conclusion solide quand à un éventuel avantage diagnostique d'ESTROTEP par rapport à l'immunohistochimie des lésions après biopsie.

Par ailleurs l'impact potentiel d'ESTROTEP sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie ou l'organisation du système des soins n'a pas été démontré.

La Commission regrette la faiblesse méthodologique des données disponibles, reposant sur des études anciennes ou non publiées, portant sur des effectifs très limités au regard de l'incidence du cancer du sein métastatique RE+.

07.4 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude évaluant l'impact de la TEP au fluoroestradiol (^{18}F) sur la prise en charge.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de cancer du sein est affirmé par l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique. Le bilan d'extension permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance. Il n'est pas systématique et doit être réservé aux patientes présentant des points d'appel cliniques^{5,6}.

La stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux notamment estrogéniques (RE) et/ou récepteurs à l'HER2)^{5,7,8}.

L'évaluation de l'expression des récepteurs estrogéniques est réalisée par examen anatomopathologique après biopsie de la tumeur primitive et d'une lésion secondaire pour les tumeurs au stade métastatique. Elle permet de prédire la réponse au traitement antihormonal mais doit être réévalué en cas de récurrence ou de progression de la tumeur vers un stade métastatique en raison de son évolution possible au cours du temps et de son hétérogénéité entre la tumeur primitive et les métastases dans 15 à 30% des cas^{7,24,25}.

Place d'ESTROTEP dans la stratégie diagnostique :

Dans la mesure où :

- l'imagerie TEP au fluoroestradiol (¹⁸F) permet de caractériser uniquement l'expression des récepteurs estrogéniques mais pas celle des récepteurs progestérone, HER2 ou d'autres biomarqueurs contrairement à l'examen anatomopathologique après biopsie des lésions,
- les données démonstratives disponibles sont insuffisantes, en particulier dans les situations de bilan d'extension difficile (métastases précoces sous hormonothérapie, peu accessibles à la biopsie...),

la Commission estime que la place de l'imagerie TEP après administration d'ESTROTEP (fluoroestradiol, ¹⁸F) dans la stratégie diagnostique des adultes atteints de cancers du sein métastatiques exprimant initialement le récepteur des estrogènes ne peut être définie.

²⁴ Li BD, Byskosh A, Molteni A, Duda RB. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol.* 1994 Oct;57(2):71-7.

²⁵ Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 20;30(6):587-92. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1156.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer du sein hormonodépendant exprimant les récepteurs estrogéniques (RE+) métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant par manque de données démonstratives.
- ▀ Il existe des alternatives diagnostiques, notamment l'histopathologie sur prélèvement biopsique.
- ▀ En raison du manque de données démonstratives, la place de cet examen dans la caractérisation des lésions secondaires à un cancer du sein RE+ métastatique ne peut être définie.

- ▀ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RE+ métastatique et de son incidence (54 062 nouveaux cas en 2015),
- du besoin de nouveaux moyens diagnostiques aussi performants et moins invasifs que l'examen anatomopathologique après biopsie,
- de la faiblesse méthodologique des données d'efficacité disponibles suggérant une sensibilité de l'ordre de 84%, IC95%= [73 ; 91] et une spécificité d'environ 98%, IC95% = [90 ; 100]) dans la détection des lésions RE+ ainsi qu'une VPN d'environ 73%, IC95%= [58 ; 89] et une VPP d'environ 52%, IC95%= [34 ; 69] dans la prédiction de la réponse au traitement hormonal,
- l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ou l'organisation des soins,

ESTROTEP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ESTROTEP est insuffisant dans « la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.