



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mars 2011

IASOflu 2,0 GBq/mL solution injectable
Flacon multidose de 0,37 à 22 GBq (CIP : 573 228 0)

IASON GmbH

fluorure (¹⁸F) de sodium

Date de l'AMM : 21/07/2008 (Procédure nationale)

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.

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fluorure (¹⁸F) de sodium

1.2. Indication

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le fluorure-(¹⁸F) de sodium est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de IASOfu est indiquée comme examen d'imagerie fonctionnelle des pathologies où une altération de l'activité ostéoblastique est recherchée.

L'indication de la TEP au fluorure-(¹⁸F) de sodium été plus particulièrement documentée dans les circonstances suivantes :

- Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte
- Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ;
- Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance. »

1.3. Posologie

« L'activité habituellement recommandée chez l'adulte est de 4 MBq/kg de masse corporelle administrée par injection intraveineuse directe.

Il existe peu de données cliniques concernant la tolérance et l'efficacité de ce produit chez le patient de moins de 18 ans. L'utilisation en pédiatrie doit par conséquent être précédée d'une étude soigneuse des avantages et risques.

Les images de TEP ou TEP/TDM sont généralement acquises 60 minutes après l'injection du radiopharmaceutique.»

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

V	Divers
V09	Radiopharmaceutiques a usage diagnostique
V09I	Détection de tumeur
V09IX	Autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur
V09IX06	Fluorure de sodium (¹⁸ F)

2.2. Médicaments strictement comparables

- CISNAF 100 MBq/ml (fluorure (18F) de sodium), solution injectable

2.3. Médicaments à même visée diagnostique

La plupart des radiopharmaceutiques disponibles sont utilisés avec des gamma-caméras d'imagerie monophotonique (TEMP) en mode planaire ou tomoscintigraphie, ce qui est différent de IASOFLU qui est utilisé avec une TEP.

DPD-Technétium pertechnétate (Code ATC : V09BA04)

- TECEOS, trousse pour la préparation de la solution injectable d'acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedi-carboxylique (DPD) de technétium [99mTc]
Indication : après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate [99mTc] de sodium, ce produit permet de détecter les zones d'ostéogenèse anormale par la scintigraphie osseuse (dernier avis de la Commission de la transparence : SMR=important, ASMR=V).

Oxidronate de sodium (ou hydroxyméthylène diphosphonate de sodium- HMDP) (Code ATC : V09BA01)

- OSTEOCIS, poudre pour solution injectable. Trousse pour la préparation de la solution injectable d'oxidronate de technétium [99mTc]
Indication : ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (99mTc) de sodium, la solution injectable d'oxidronate de technétium (99mTc) peut être utilisée comme produit de diagnostic pour la scintigraphie du squelette afin de détecter des zones dont l'ostéogenèse est anormale (SMR=important, ASMR=V).
- TECHNESCAN HDP, poudre et trousse pour la préparation de la solution injectable d'Oxidronate de technétium (99mTc).
Indication : scintigraphie osseuse pour la délimitation des zones d'ostéogenèse en remaniement.

Médronate de sodium (Code ATC : V09BA02)

- AMERSCAN MEDRONATE II, trousse pour la préparation de solution injectable de médronate de technétium (^{99m}Tc)
Indication : après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate [99mTc] de sodium, ce produit permet de détecter par la scintigraphie osseuse les zones d'ostéogenèse anormale (SMR=important, ASMR=V).

fludésoxyglucose (Code ATC : V09IX04)

- [18F] FLUDESXYGLUCOSE [18F]-IBA, solution injectable.
- FLUCIS, solution injectable de fludésoxyglucose [18F] (250 MBq/ml) (SMR=important, ASMR=V).
FLUDESXYGLUCOSE [18 F] CIS BIO INTERNATIONAL, solution injectable (SMR=important, ASMR=V).
- GLUCOTEP, solution injectable
Indication : Le fludésoxyglucose [¹⁸F] est indiqué en oncologie, parmi les examens d'imagerie, en permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée [...] (SMR=important, ASMR=V).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les études présentées dans le dossier sont issues de données bibliographiques. Ces mêmes études ont servi à la constitution du dossier d'AMM.

3.1.1. Indications en cancérologie

L'utilisation du Fluorure de sodium comme produit utilisé dans la TEP pour la détection de lésions d'origine cancéreuse a été étudiée dans 5 études comparant le Fluorure de Sodium (¹⁸FNa) à un bisphosphonates (^{99m}Tc). Ce marqueur constitue le meilleur comparateur, les autres produits radiopharmaceutiques, fludésoxyglucose (18F), fluorodopa (18F), fluorocholine (18F) n'étant pas spécifiquement indiqués dans la détection des lésions osseuses (cf. Tableau 2).

1
2
3

Tableau 2 : Comparaison des performances techniques entre TEP au fluorure de sodium (^{18}FNa) et gamma scintigraphie aux bisphosphonates technétiés ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Référence de l'étude Année	Objectifs Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés)	Caractéristiques de la population incluse	Critère de jugement principal (I) et critères secondaires (II) les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)
Schirrneister ¹ 1999 A	Détection des métastases osseuses de cancers de la prostate, de la thyroïde (stade III ou IV) et du poumon.	Comparaison des performances de la TEP ^{18}FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire)	Cancer de: Prostate : N=20 Thyroïde : N=19 Poumon : N=5	(I) Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) globales des 2 méthodes (II) Aire sous la courbe	Se TEP F Na 15/15=100% SO 13/15=87% Sp TEP F Na 29/29=100% SO 20/29=69% Aire sous la courbe TEP F Na 0,99 SO 0,64, p<0,05
Schirrneister ² 1999 B	Détection des métastases osseuses de cancer du sein L'examen de référence a été un panel d'examens diagnostiques	Comparaison des performances de la TEP ^{18}FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire) au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate	Cancer du sein : N=34 Age moyen = 52 ans [37-75]	(I) Sensibilité et spécificité des 2 méthodes (II) Aire sous la courbe	Se TEP F Na 17/17=100% SO 11/17=65% Sp TEP F Na 17/17=100% SO 12/17=70% Aire sous la courbe TEP F Na 1,00 SO 0,82, p<0,05
Hetzel ³ 2003	Détection des métastases osseuses vertébrales de cancer du poumon	Comparaison des performances de la TEP ^{18}FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire et TEMP)	Cancer du poumon N=103 72 hommes et 31 femmes Age moyen= 62 ans [38-81]	(I) Sensibilité des 3 méthodes (II) Aire sous la courbe	Se TEP F Na 28/33=85% SO 17/33=52% SO TEMP 26/33=79% Aire sous la courbe TEP F Na 0,99 SO 0,77 SO TEMP 0,87, p<0,005 TEP F Na 10/103=9,7% SO TEMP 8/103=7,8%

¹ Schirrneister H [1999A], Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R, Messer P, Nussle K, Elsner K, Glatting G, Trager H, Neumaier B, Diederichs C, Reske SN. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. J Clin Oncol 1999; 17: 2381-89.

² Schirrneister H [1999B], Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, Neumaier B, Trager H, Nussle K, Reske SN. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ^{18}F PET. J Nucl Med 1999; 40: 1623-9.

Even-Sapir ⁴ 2006	Détection des métastases osseuses de cancer de la prostate	Comparaison des performances de la TEP ¹⁸ FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire) et TEMP (médronate de technétium)	Cancer de la prostate : N=44 Age moyen : 71,6 ans	(I) Sensibilité et spécificité des 3 méthodes	Se TEP F Na 23/23=100% SO 13/23=57% SO TEMP 18/23=78% Sp TEP F Na 21/21=100% SO 12/21=57% SO TEMP 14/21=67%
Beheshti ⁵ 2008	Détection des métastases osseuses de cancer de la prostate	Comparaison des performances de la TEP ¹⁸ FNa et de la TEP F Fluorocholine (FCH)	Cancer de la prostate : N=38 hommes 321 sites Cancer de la prostate confirmé par biopsie. Age moyen des patients : 69 ans	(I) Sensibilité et spécificité des 2 méthodes (II) Impact sur la prise en charge	Se TEP F Na 81% TEP FCH 74% , p=0,12 NS Sp TEP F Na 93% TEP FCH 99%, p=0,01 Pas de modification de prise en charge thérapeutique entre les 2 groupes.

³ Hetzel M, Arslanemir C, König HH, Buck AK, Nussle K, Glatting G, Gabelmann A, Hetzel J, Hombach V, Schirrmeyer H. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. J Bone Miner Res 2003; 18: 2206-14.

⁴ Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer : 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view TEMP, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006; 47: 287-97.

⁵ Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, Broinger G, Stoiber F, Fogelman I, Langsteiger W. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by F-18 fluorocholine and F-18 fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1766-74.

De petites séries de cas ont été décrites dans d'autres indications, notamment dans le diagnostic d'extension des cancers de la thyroïde, du rein. Compte tenu du faible niveau de preuve de ces études, elles ne sont pas présentées dans ce document.

3.1.2. Indications hors oncologie

Les études évaluant l'efficacité diagnostique de la TEP *versus* imagerie conventionnelle dans le dépistage de pathologies non malignes ont inclus 15 à 94 patients selon les études. Trois études ont été réalisées chez des patients atteints de douleurs dorsolombaires et une étude rétrospective a concerné la détection des fractures infantiles liées à la maltraitance. Les résultats sont présentés dans le tableau 3. Ces études, réalisées dans l'indication « aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives » n'ont été comparatives que pour deux d'entre elles. Ces études ont présenté des taux de détection. Chez l'enfant, pour l'aide au dépistage de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance, l'étude présentée n'a inclus que 22 patients.

Tableau 3: Impact du fluorure du sodium-(¹⁸FNa) sur la détection des lésions non cancéreuses

	Indications et nombre de patients		Imagerie	Critère de jugement	Impact sur la prise en charge	Evolution
Drubach 2010 ⁶	Enfant maltraité < 2 ans	22	PET ¹⁸ FNa radiographies	Taux de détection de lésions : 85% 72%	Non précisé	Non disponible
Lim 2007 ⁷	Douleur dorsolombaire chez les sujets jeunes 4-26 ans	94	PET ¹⁸ FNa	Taux de détection 52/94=55%	Non précisé	Non disponible
Ovadia 2007 ⁸	Douleur dorsolombaire chez les adolescents (9-19 ans)	15	PET/CT ¹⁸ FNa	Taux de détection 10/15=67% 0% (imagerie conventionnelle)	9/15=60%	10 patients ayant des résultats positifs à la TEP ont inclut 4 cas de spondylolisthésis, 3 fractures, 2 ostéomes ostéoïdes, 1 ostéite, 1 sacroiliite et 2 hernies discales. Il n'y avait plus de douleur chez aucun patient après prise en charge guidée par TEP

⁶ Drubach LA, Johnston PR, Newton AW, et al. Skeletal trauma in child abuse: detection with 18F-NaF PET. Radiology. 2010; 255: 173-81.

⁷ Lim R, Fahey FH, Drubach LA et al. Early experience with fluorine-18 sodium fluoride bone PET in young patients with back pain. J Pediatr Orthop. 2007; 27:277-82.

⁸ Ovadia D, Metser U, Lievshitz G, et al. Back pain in adolescents: assessment with integrated 18F-fluoride positron-emission tomography-computed tomography. J Pediatr Orthop 2007; 27: 90-93

Gamie 2009 ⁹	Douleur dorsolombaire	67 42/67 sans traitement chirurgical 25/67 après intervention chirurgicale sur le rachis	PET/CT F Na imagerie conventio nnelle	Groupe A : pas d'opération chirurgicale Se=37/42=88% Total Se=56/67=84% Groupe B :Post-opérateur 19/25=76%	Non disponible	Non disponible
-------------------------	-----------------------	---	---	--	-------------------	----------------

⁹ Gamie S, El-Maghraby T. The role of PET/CT in evaluation of facet and disc abnormalities in patients with low back pain using (18)F-Fluoride. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2008; 11: 17-21.

3.2. Tolérance

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 développer 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.

3.3. Conclusion

Les performances de la TEP/TDM après administration de fluorure de sodium (^{18}FNa) ont été supérieures pour la détection et la localisation de métastases osseuses à celles de l'examen de référence, la gamma-scintigraphie à l'aide des bisphosphonates marqués au technétium-99m dans 5 études publiées ayant inclus entre 34 et 103 patients. La sensibilité de la spécialité IASOfu a varié de 81% à 100% (vs 52 à 87% pour le comparateur) et la spécificité de 93% à 100% (vs 57 à 70% pour le comparateur). Le nombre restreint de patients inclus dans les études s'explique par des contraintes liées à leur réalisation (disponibilité limitée des machines, difficulté à réaliser plusieurs examens diagnostiques irradiants chez un même patient,...).

Cependant, il est regrettable que ces études n'aient pas présenté le résultat de la valeur prédictive positive et de la valeur prédictive négative puisque ces indicateurs permettent de connaître la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif et la probabilité que la maladie soit absente lorsque le test est négatif.

Quatre études ayant inclus entre 15 et 94 patients ont évalué la TEP sur les douleurs dorsolombaires et la maltraitance infantile. Compte tenu du faible nombre de patients inclus, et que dans 2/4 études la sensibilité et la spécificité des performances diagnostiques n'ont pas été évaluées, il est difficile de tirer des conclusions de ces études.

S'agissant d'un médicament diagnostique, le fluorure (^{18}FNa) n'a pas directement d'effet sur la qualité de vie ou la survie.

Les effets indésirables de la technique dans son ensemble sont liés aux radiations ionisantes et semblent peu fréquents compte-tenu des faibles activités utilisées.

L'utilisation de ce produit nécessite une radioprotection.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1. Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte

Le caractère de gravité de l'affection se définit selon les résultats de l'exploration.

Cette spécialité est à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.

Il existe des alternatives à ce produit.

Intérêt de santé publique : Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués dans la recherche de métastases et dans la surveillance des patients en cancérologie, notamment pour les cancers du sein, de la prostate et du poumon.

Le cancer métastatique est une pathologie dont le fardeau est majeur. L'amélioration du dépistage du cancer du sein fait partie des priorités retenues dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques, la TEP après administration de fluorure (18F) de sodium a de meilleures performances diagnostiques que le comparateur, la gamma-scintigraphie réalisée à l'aide des bisphosphonates marqués au technétium-99m. Cependant, en termes populationnels, l'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique faible de la spécialité IASOfly.

Le service médical rendu de cette spécialité est important dans l'indication « détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte ».

4.1.2. Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives

Le caractère de gravité de l'affection se définit selon les résultats de l'exploration.

Cette spécialité est à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est non déterminé dans cette indication

Il existe des alternatives à ce produit.

Intérêt de santé publique : La lombalgie se définit par des douleurs dans la partie basse de la colonne vertébrale. Dans 95% des cas, son origine est mal connue (pas d'anomalies identifiables sur les examens d'imagerie). La gravité est liée au passage à la chronicité (au-delà de 180 jours). La lombalgie est alors source d'incapacités et de handicaps, d'altération de la qualité de vie et d'isolement social et professionnel. La lombalgie est notamment la première cause d'arrêt de travail¹⁰. Dans d'une

¹⁰ Rapport du GTNDO. Paris : Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ; 2003.

enquête réalisée en 2004, la prévalence de la lombalgie chronique a été estimée en France entre 7% et 8.5%¹¹. Le fardeau des lombalgies chroniques est donc important. La réduction de la fréquence des lombalgies en population générale constituait un objectif de la loi de santé publique de 2004.

Les données disponibles (séries incluant au total 176 patients) sont insuffisantes pour permettre d'évaluer l'impact populationnel de IASOFLU sur l'identification des causes des lombalgies chroniques. De plus, aucun élément ne permet d'estimer l'amélioration de la prise en charge des patients lombalgiques dont le diagnostic étiologique a pu être établi avec l'aide de IASOFLU.

La spécialité IASOFLU ne répond pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité IASOFLU dans cette indication.

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans l'indication : « aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ».

4.1.3. Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance.

Le caractère de gravité de l'affection se définit selon les résultats de l'exploration.

Cette spécialité est à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est non déterminé dans cette indication.

Il existe des alternatives à ce produit.

Le fardeau induit par les traumatismes intentionnels subis dans l'enfance est important. La prévention de la maltraitance de l'enfant est un des objectifs de la loi de santé publique de 2004 dont la reconduite a été proposée par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en 2010. Le dépistage des traumatismes intentionnels survenant dans l'enfance constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles (une série de cas incluant 22 enfants) sont insuffisantes pour permettre d'évaluer l'impact populationnel de IASOFLU sur la détection des traumatismes intentionnels subis par l'enfant.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité IASOFLU dans cette indication.

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans l'indication : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance.

4.2. Amélioration du service médical rendu

IASOfu n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CISNAF dans ses indications.

¹¹ Leclerc A, Chastang JF, Ozguler A, Ravaud JF. Chronic back problems among persons 30 to 64 years old in France. Spine 2006 ; 31 (4) : 479- 84.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

Le bilan d'extension initial des cancers du poumon, de la prostate et du sein comprend une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases, au moins dans les formes avancées lors du diagnostic, car il s'agit de cancers ostéophiles⁷. Lors du suivi, la recherche de métastases osseuses doit être motivée en particulier par l'apparition de douleurs osseuses ou l'augmentation de la concentration du marqueur tumoral (ACE, CA 15.3, PSA). Il n'est pas prévu de pratiquer délibérément les deux examens successivement (scintigraphie et TEP au fluorure (18F) chez le même patient, même s'il est acceptable dans certains cas, et après discussion, qu'une TEP au fluorure (18F) soit réalisée afin de préciser une image suspecte en scintigraphie du squelette. La découverte d'une métastase osseuse change le stade de la maladie et influe sur le traitement (annulation d'intervention chirurgicale curative et indication de chimiothérapie lors de la stadification initiale, hormonothérapie ou radiothérapie sur une localisation unique lors de la découverte durant le suivi ...).

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle ayant fait la preuve de son intérêt clinique principalement en oncologie¹². Le traceur le plus souvent utilisé est le fluorodésoxyglucose (18F) ou FDG¹³. Par ailleurs, un Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale a été élaboré par les sociétés savantes, les syndicats concernés avec le soutien de la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection (DGSNR) et par la HAS¹⁴. Il aborde l'intérêt de la TEP. Ce Guide est en cours d'actualisation par la HAS.

La TEP au FDG est indiquée notamment dans le bilan préthérapeutique du cancer du sein, à la recherche de métastases à distance pour les formes évoluées et de mauvais pronostic, et dans la surveillance de cancer du sein à la recherche d'une récurrence pariétale, ganglionnaire ou de métastases (recommandations de grade B).

Pour le bilan d'extension métastatique, il n'existe pas de consensus quant aux examens à pratiquer (radiographie du thorax, échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse, etc.). Ils sont donc prescrits en fonction de l'âge de la patiente, de son état général, du stade clinique de la maladie et en fonction des habitudes des équipes prenant en charge la patiente¹⁵.

La TEP au FDG est également indiquée dans le bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire (recommandations de grade B) et chez les patients éligibles à un traitement chirurgical, pour la détermination de l'extension locorégionale ou à distance¹⁶.

Pour le bilan d'extension du cancer prostatique, les examens d'imagerie ne sont réalisés que s'ils ont une incidence sur la prise en charge du patient et pour les tumeurs localisées selon le risque de rechute établi par la classification de D'Amico¹⁷ :

- chez les patients à risque faible : le bilan d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique n'est pas indiqué.
- chez les patients à risque intermédiaire ou élevé : il peut comporter une scintigraphie osseuse, un scanner ou une IRM abdomino-pelvienne¹⁸.

¹² NICE METHODS, EVIDENCE & GUIDANCE. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, February 2005

¹³ Standards, options et recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose [18F] (TEP-FDG) en oncologie. Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer ; février 2002

¹⁴ Evaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie HAS; 2005.

¹⁵ Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation Technologique HAS Mars 2010

¹⁶ ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du poumon et mésothéliome pleural malin-HAS-INCA 2009

¹⁷ D'Amico A, Altschuler M, Whittington R, Kao G, Malkowicz SB, Wein A. The use of clinical parameters in an interactive statistical package to predict pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. Clin Perform Qual Health Care. 1993 ;1(4):219-22.

¹⁸ HAS-INCA Guide ALD 30 - Cancer de la prostate-septembre 2008

La scintigraphie osseuse peut être réalisée par une gamma-scintigraphie en mode planaire ou tomographique (avec utilisation de bisphosphonates marqués au technétium-99m), ou par une TEP/TDM après administration de fluorure (18F) de sodium. Tout comme la scintigraphie, la TEP comporte désormais une acquisition « corps entier » et permet de visualiser l'ensemble du squelette en un seul examen. La TEP/TDM après administration de fluorure (18F) de sodium peut donc en principe remplacer la scintigraphie osseuse par gamma-scintigraphie, avec une meilleure qualité d'image.

Enfin, les conséquences de la pénurie récurrente en générateurs de 99mTc pourraient être évitées puisque le 18F est produit dans un cyclotron médical et non pas dans un réacteur nucléaire.

Place du fluorure (18F) de sodium dans la stratégie diagnostique :

La TEP après administration de IASOfu peut en principe remplacer la scintigraphie osseuse par gamma-scintigraphie, avec une meilleure qualité d'image et l'avantage de ne pas nécessiter de réacteur nucléaire mais un cyclotron médical. Le délai de réalisation est plus court, il y a une meilleure quantification de la fixation du radiopharmaceutique pour la recherche des métastases osseuses dans les cancers de la prostate, du sein ou du poumon. Elle présente l'avantage de ne pas être réalisée avec des bisphosphonates (^{99m}Tc), ce qui évite la détérioration de la qualité d'image en cas de traitement par bisphosphonates et les incidents de tolérance qui ont été rapportés avec les bisphosphonates, même aux faibles doses utilisées en scintigraphie.

Dans deux des trois cancers ostéophiles cités (poumon et sein), la TEP après administration de FDG est également indiquée et vient logiquement avant la TEP au fluorure (18F), dans la mesure où elle permet de déceler également les localisations viscérales malignes mais aussi la plupart des métastases osseuses y compris au stade intramédullaire. La TEP au fluorure (18F) trouverait là sa place dans les cas difficiles, par exemple la suspicion de métastases osseuses ostéocondensantes.

4.4. Population cible

La TEP au 18F peut théoriquement remplacer la scintigraphie osseuse, qui est actuellement l'examen généralement pratiqué en cancérologie pour la recherche de métastases osseuses. D'après les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie¹⁹, 1 325 patients ont eu une scintigraphie osseuse en 2010²⁰ et parmi eux, 682 (51 %) ont été identifiés avec une ALD 30 « tumeur maligne ». L'EGB permet d'évaluer la fréquence des actes de scintigraphie réalisés dans le secteur privé mais pas la fréquence des actes réalisés dans le secteur public.

Selon un rapport de l'InVS/IRSN²¹, le nombre total d'actes de scintigraphie osseuse réalisés en France en 2007 a été estimé à 493 588 (secteur public et privé confondus).

En considérant que 51 % des scintigraphies osseuses sont réalisées dans le cadre d'une indication en cancérologie, ceci correspond à environ 250 000 scintigraphies osseuses par an.

La population cible théorique de la TEP au 18F est donc estimée à 250 000 actes par an.

¹⁹ L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Points de repère n°25. septembre 2009.

²⁰ Actes CCAM sélectionnés : PAQL001 à PAQL010

²¹ InVS. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2007. <http://www.invs.sante.fr>

En pratique, la TEP au 18F ne concernera qu'un nombre limité de malades pour des raisons de disponibilité des machines TEP/TDM, de coût mais aussi parce que la TEP en oncologie s'effectue en priorité avec du FDG (notamment dans les cancers du poumon et du sein), la TEP au 18F étant réservée aux cas difficiles (cf. place dans la stratégie thérapeutique).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications :

- Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ;
- Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance.

La Commission de la transparence réévaluera le service médical rendu des spécialités à base de fluorure (¹⁸F) de sodium, dans un délai d'un an, selon l'actualisation de leur place dans la stratégie diagnostique.