

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2017

*chlorure de fluorocholine (^{18}F)***FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE,
solution injectable**

B/1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 550 332 8 8)

Laboratoire PETNET SOLUTIONS SAS

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. Fluorocholine (^{18}F) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP). La Fluorocholine (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, est une modalité d'imagerie diagnostique en oncologie car elle permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de choline est recherchée. Les indications suivantes pour la TEP à la fluorocholine (^{18}F) ont été plus particulièrement documentées : Cancer de la prostate • Stadification initiale du cancer de la prostate chez les patients à haut risque • Localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement. Carcinome hépatocellulaire • Localisation des lésions d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié confirmé • En plus de la TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) (FDG), pour la caractérisation des ganglions hépatiques et/ou la stadification d'un carcinome hépatocellulaire confirmé ou très probable, lorsque la TEP au FDG (^{18}F) n'est pas concluante ou lorsqu'une chirurgie ou une greffe est prévue. »

SMR	• <u>Cancer de la prostate</u> Important • <u>Carcinome hépatocellulaire</u> Important
ASMR	• <u>Cancer de la prostate</u> FLUOROCHOLINE (¹⁸F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, 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 (PROSTATEP, IASOCHOLINE, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International). • <u>Carcinome hépatocellulaire</u> FLUOROCHOLINE (¹⁸F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, 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 du carcinome hépatocellulaire (PROSTATEP, IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).
ISP	FLUOROCHOLINE (¹⁸ F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	• <u>Cancer de la prostate</u> La TEP à la fluorocholine paraît se positionner principalement dans la détection des métastases osseuses lors des récurrences biologiques du cancer de la prostate chez les patients à hauts risques métastatiques. • <u>Carcinome hépatocellulaire</u> La TEP à la choline est indiquée seulement en cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié 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 préthérapeutique 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	21 juin 2017 (procédure nationale)
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	2017 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 d'une demande d'inscription de la spécialité FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le chlorure de fluorocholine, principe actif de FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, 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 fluorocholine (^{18}F) est un marqueur moléculaire de cette activité car sur le plan pharmacocinétique, elle se comporte comme un analogue de la choline.

D'autres spécialités de fluorocholine (^{18}F) ont déjà été évaluées par la Commission et sont disponibles à des activités (Bq/mL) différentes de la FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Fluorocholine (^{18}F) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP).

Fluorocholine (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, est une modalité d'imagerie diagnostique en oncologie car elle permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de choline est recherchée.
Les indications suivantes pour la TEP à la fluorocholine (^{18}F) ont été plus particulièrement documentées :

Cancer de la prostate

- Stadification initiale du cancer de la prostate chez les patients à haut risque

- Localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement.

Carcinome hépatocellulaire

- Localisation des lésions d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié confirmé
- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) (FDG), pour la caractérisation des ganglions hépatiques et/ou la stadification d'un carcinome hépatocellulaire confirmé ou très probable, lorsque la TEP au FDG (^{18}F) n'est pas concluante ou lorsqu'une chirurgie ou une greffe est prévue. »

04 POSOLOGIE

« Adultes et sujets âgés

L'activité recommandée chez l'adulte de 70 kg est de 140 à 280 MBq (2 à 4 MBq/kg de masse corporelle) administrée par injection intraveineuse directe. L'activité doit être adaptée en fonction de la masse corporelle du patient et du type de caméra TEP ou TEP/TDM utilisé.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude complète de dosage et d'ajustement de ce produit chez des populations normales et spéciales n'a été effectuée. La pharmacocinétique du (^{18}F) chez l'insuffisant rénal n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données cliniques chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans concernant la sécurité et l'efficacité diagnostique du produit. L'utilisation en oncologie pédiatrique n'est pas recommandée. »

05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans et représente la seconde cause de décès par cancer chez l'homme avec 9000 décès par an¹. En général il est cliniquement asymptomatique et ne nécessite pas systématiquement d'être traité. Le bilan d'extension pour apprécier l'envahissement et envisager un traitement, est réservé aux patients les plus à risques, selon la classification de D'Amico (cf. 09.1)^{2,3}.

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 stratégie⁴.

Le besoin médical est partiellement couvert.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC se développe habituellement à partir d'une hépatopathie chronique, au stade cirrhotique dans environ 90 % des cas. Le CHC est le plus souvent asymptomatique, son diagnostic est alors tardif et son taux de survie à 5 ans est inférieur à 10%^{5,6}.

¹ Bosset PO et De La Taille A. Association Française d'Urologie Chapitre 16-Tumeurs de la Prostate <http://www.urofrance.org>

² NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Version 2.2017

³ HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer de la prostate. Janvier 2012

⁴ Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Cancer de la prostate. 2013 [Internet]. [Consulté le 22 septembre 2017]. Disponible sur : <http://gbu.radiologie.fr/>

⁵ HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer primitif du foie. Novembre 2010.

⁶ NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. Hepatocellular Carcinoma. V3.2017

Bien qu'il existe des alternatives disponibles (IRM abdominopelvienne, TEP-FDG, TEP-fluorocholine) permettant la localisation et/ou la stadification des lésions de CHC, il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens diagnostiques plus performants dans cette stratégie⁷. Le besoin médical est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Cancer de la prostate

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEP-Fluorocholine (¹⁸ F)					
IASOCHOLINE (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Iason</i>	Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	04/02/2015	Important	ASMR IV dans la stratégie diagnostique de détection des métastases osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (¹⁸ F-fluorocholine) <i>CIS Bio International</i>	Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate. Recherche de récidence loco- régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).	17/02/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
FLUROCHOL 222 MBq/mL (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Advanced Accelerator Applications</i>		06/04/2016	Important		Oui
PROSTATEP (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Cyclopharma</i>		08/02/2017	Important		Oui
TEP-NaF					
CISNAF (fluorure de sodium) <i>CIS Bio International</i>	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) <i>Iason</i>	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

⁷ Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Carcinome hépato-cellulaire - bilan pré-thérapeutique. 2013 [Internet]. [Consulté le 25 septembre 2017]. Disponible sur: <http://gbu.radiologie.fr/>

METATRACE (fluorure de sodium) <i>Petnet Solutions</i>	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) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEP-Fluorocholine (¹⁸ F)					
IASOCHOLINE (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Iason</i>	- 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	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire.	Oui
FLUOROCHOL 222 MBq/mL (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Advanced Accelerator Applications</i>		06/04/2016	Important		Oui
PROSTATEP (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Cyclopharma</i>		08/02/2017	Important		Oui
TEP-Fludésoxyglucose (¹⁸ F)					
FLUCIS (fludésoxy-glucose- (¹⁸ F)) <i>CIS Bio International</i>	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.	07/07/1999 26/11/2003	Important	ASMR I	Oui
FLUDESXYGLU COSE-(¹⁸ F) <i>IBA Pharma</i>		16/07/2003	Important	ASMR V par rapport à fludésoxyglucose (¹⁸ F) (250 MBq/ml) solution injectable – FLUCIS.	Oui
GLUCOTEP (fludésoxyglucose- (¹⁸ F)) <i>Cyclopharma</i>		23/09/2009	Important	ASMR V	Oui
FLUDESXYGLU COSE-(¹⁸ F) Cyclopharma 150 MBq/mL <i>Cyclopharma</i>	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.	29/06/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de ¹⁸ F-fludésoxyglucose.	Oui
GLUSCAN (fludésoxy-glucose (¹⁸ F)) <i>Advanced Accelerator Applications</i>		21/09/2005	Important	ASMR V par rapport aux autres fludésoxyglucoses.	Oui
METATRACE (fludésoxy-glucose (¹⁸ F)) <i>Petnet Solutions</i>		06/04/2011	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de ¹⁸ F-fludésoxyglucose.	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La scintigraphie au technétium est 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 carcinome hépatocellulaire (CHC).

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le produit dispose d'une AMM uniquement en France.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour appuyer sa demande, le laboratoire a fourni plusieurs études bibliographiques. Ces mêmes études ont servi à la constitution du dossier d'AMM.

Au total, 9 études prospectives sont présentées dans le cancer de la prostate, et 3 dans le carcinome hépatocellulaire.

08.1 Efficacité

8.1.1 Cancer de la prostate

L'étude Beheshti *et al*⁸ (n = 38), avait pour objectif 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. La TEP à la fluorocholine a été supérieure dans la détection des métastases osseuses en termes de spécificité, Sp = 99 %, par rapport à la TEP au fluorure de sodium, Sp = 93 % (p = 0,01). Il n'est pas apparu de différence significative en termes de sensibilité, Se = 74 % pour la TEP à la fluorocholine versus Se = 81 % (p = 0,12) pour la TEP au fluorure de sodium.

L'étude Beheshti *et al*⁹ (n = 70), non comparative, avait pour objectif 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. La TEP à la fluorocholine en termes de détection des métastases osseuses a montré une sensibilité de 79 % et une spécificité de 97 %.

L'étude Beheshti *et al*¹⁰ (n = 130), non comparative, avait pour objectif 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. Les critères de performances diagnostiques en termes de détection des métastases ganglionnaires pelviennes ont été : Se = 45 %, Sp = 96 %, VPP = 82 % et VPN = 83 %

⁸ Beheshti M, Vali R, Waldenberger P *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 2008; 35:1766-74.

⁹ Beheshti M, Vali R, Waldenberger P *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 2010; 12:98-107.

¹⁰ Beheshti M, Imamovic L, Broinger G *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 2010; 254:925-33.

pour la population totale de l'étude et Se = 66 %, Sp = 96 %, VPP = 82 % et VPN = 92 % pour les patients ayant des métastases ≥ 5 mm de diamètre.

L'étude Beheshti *et al*¹¹ (n = 250), non comparative, avait pour objectif 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 diagnostique. Les auteurs ont conclu que la sensibilité de l'examen augmente de manière croissante avec le taux de PSA mesurée (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*¹² (n = 100), 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). 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*¹³ (n = 40), avait pour objectif 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.

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 fluorocholine et fluorure de sodium (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 la fluorocholine (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*¹⁴ (n = 50), avait pour objectif de comparer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc 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.

Les résultats en termes de sensibilité et spécificité sont présentés dans le

¹¹ Beheshti M, Haim S, Zakavi R *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. 2013; 54:833-40.

¹² Cimitan M, Bortolus R, Morassut S *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. 2006; 33:1387-98.

¹³ 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. 2011; 55:448-57.

¹⁴ Poulsen MH, Petersen H, Højlund-Carlsen PF *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. 2014; 114:818-23.

Tableau 1.

Tableau 1: Sensibilité et spécificité de 3 examens diagnostiques chez des patients ayant un cancer de la prostate

	Sensibilité	Spécificité
Scintigraphie osseuse au ^{99m} Tc	50,8 % (IC 95 % = [37,8 ; 63,8])	82,2 % (IC 95 % = [73,8 ; 90,6])
TEP au fluorure de sodium	93,1 % (IC 95% = [89,0 ; 97,3])	54,0 % (IC 95 % = [37,1 ; 70,9])
TEP à la fluorocholine	84,7 % (IC 95% = [74,7 ; 94,6])	91,1 % (IC 95 % = [83,5 ; 98,6])

L'étude française, de Pinaquy *et al*¹⁵ (n = 47), avait pour objectif de comparer les performances diagnostiques au niveau ganglionnaire d'une TEP à la fluorocholine par rapport à l'IRM chez des patients ayant eu une prostatectomie et/ou un curage ganglionnaire (patients en rechute). Les résultats en termes de sensibilité et spécificité sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2: Sensibilité et spécificité de la TEP à la fluorocholine versus IRM

	Analyse par site ganglionnaire (n = 482)		Analyse par patient (n = 84)	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
TEP à la fluorocholine	56 % (10/18)	98 % (456/464)	78 % (7/9)	94 % (32/35)
IRM	17 % (3/18)	99 % (452/458)	33 % (3/9)	91 % (32/35)

L'étude McCarthy *et al*¹⁶, (n = 26) avait pour objectif 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. 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 de la TEP à la fluorocholine a été de 96 % (IC 95 % = [92; 98]) et la spécificité a été de 96 % (IC 95 % = [81; 99]).

8.1.2 Carcinome hépatocellulaire

L'étude de Talbot *et al*¹⁷, phase III, randomisée, croisée, ouverte, avait pour objectif de démontrer la supériorité en termes de sensibilité, de l'utilisation de la fluorocholine *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 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 avaient reçu la fluorocholine en premier puis le FDG avec un délai de 1 à 24 jours entre chaque examen,

¹⁵ Pinaquy J-B, De Clermont-Galleran H, Pasticier G *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*. 2015; 75:323-31.

¹⁶ McCarthy M, Siew T, Campbell A *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*. 2011; 38:14-22.

¹⁷ Talbot JN, Fartoux L, Balogova S *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; 51:1699-706.

- 28 patients avaient reçu d'abord le FDG puis la fluorocholine, avec un délai de 1 à 28 jours entre chaque examen.

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 pas supérieure pour la fluorocholine Se = 88 % (30/34 patients diagnostiqués VP) *versus* FDG Se = 68 % (23/34 patients), $p = 0,07$.

En termes de diagnostic par site lésionnel, la sensibilité de la TEP/TDM était supérieure pour la fluorocholine Se = 84 % (58/69 lésions diagnostiquées VP) *versus* FDG Se = 67 % (46/69 lésions), $p = 0,01$.

L'étude Bieze *et al*¹⁸, (n = 29) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes de performances diagnostiques de l'utilisation de la TEP à la fluorocholine dans la détection des lésions intrahépatiques d'un cancer hépatocellulaire (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 réalisés lors du diagnostic, ce qui a conduit au total à une modification de la prise en charge thérapeutique chez 15 patients.

L'étude Castilla-Lièvre *et al*¹⁹, (n = 33) avait pour objectif de déterminer la valeur diagnostique de l'association de TEP à la fluorocholine et au FDG dans le CHC chez les patients atteints d'hépatite chronique.

Au total, parmi les 33 patients suspectés d'avoir un 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 fluorocholine 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 fluorocholine 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 foetoprotéine (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 apparaît 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).

¹⁸ Bieze M, Klumpen HJ, Verheij J et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 59:996-1006.

¹⁹ Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(5):852-9.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données bibliographiques

Aucun événement indésirable n'a été décrit dans les études.

8.2.2 Données issues du RCP

En rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué :

« Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour.

La quantité de substance administrée étant très faible, le principal risque réside dans l'exposition aux radiations. L'exposition aux radiations ionisantes peut induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Étant donné que la dose efficace est de 5,6 mSv lors de l'administration de l'activité maximale recommandée de 280 MBq (4 MBq/kg pour un sujet de 70 kg), la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.»

08.3 Résumé & discussion

Les données bibliographiques présentées pour FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE ont déjà été examinées par la Commission pour d'autres spécialités (PROSTATEP, IASOCHOLINE et FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International).

► Cancer de la prostate

Le laboratoire a fourni 4 études non comparatives et 5 études comparatives versus d'autres médicaments radiopharmaceutiques et d'autres techniques d'imagerie évaluant les performances diagnostiques de la TEP à fluorocholine dans le cancer de la prostate.

Parmi ces études, 5 ont permis de montrer que la TEP à la ^{18}F -fluorocholine est un examen performant dans la détection de métastases osseuses de cancer de la prostate chez les patients à haut risque métastatique, notamment du fait de sa spécificité qui a été comprise entre 89 % et 99 % au niveau du patient et entre 96 % et 99 % au niveau des lésions^{8,9,13,14,16}. En particulier la TEP à la ^{18}F -fluorocholine a montré sa supériorité en termes de spécificité par rapport à la TEP au fluorure de sodium dans la détection des métastases osseuses dans 2 études (Sp = 99 % versus Sp = 93%, p = 0,01 dans l'étude de Beheshti *et al*⁸ et Sp = 96 % versus Sp = 91 %, p = 0,02 au niveau des sites lésionnels dans un sous-groupe suspectés de rechute ou progression dans l'étude de Langsteger *et al*¹³). Il n'y a pas eu de démonstration significative de supériorité de la TEP à la ^{18}F -fluorocholine par rapport à la scintigraphie osseuse au $^{99\text{m}}$ Technétium¹⁵.

Par ailleurs, la sensibilité, comprise entre 56 % et 96 % a été au moins équivalente aux autres examens (TEP au fluorure de sodium et scintigraphie osseuse au $^{99\text{m}}$ Technétium)^{8,9,13,14,16}.

Dans la détection des métastases ganglionnaires, 2 études ont évalués la TEP à la ^{18}F -fluorocholine montrant une spécificité de 94% au niveau du patient et de 96 à 98 % au niveau du site ganglionnaire. La sensibilité était comprise entre 45 et 66 % dans ces mêmes études^{10,15}.

D'après avis d'expert, 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 (Se = 45 % dans la détection des métastases ganglionnaires pelvienne pour la population totale, et Se = 66% pour les patients ayant des métastases ≥ 5 mm de diamètre), avec toutefois de très bonnes spécificité et VPP (Sp = 96 % et VPP = 82%, mêmes valeurs dans la population totale et chez les patients avec des métastases ≥ 5 mm de diamètre)^{10,20}.

²⁰ Avis de la Commission de IASOCHOLINE 1 GBq/mL, solution injectable. Avis du 4 Février 2015

En termes de tolérance, aucun événement indésirable n'a été décrit dans les études sur la ¹⁸F-fluorocholine.

Compte tenu :

- des données bibliographiques disponibles, ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quand à un éventuel avantage diagnostique de la TEP à la ¹⁸F-fluorocholine par rapport à ses comparateurs,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie ou sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients,

FLUOROCHOLINE (¹⁸F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié dans le cancer de la prostate.

► Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le laboratoire a fourni 3 études évaluant la sensibilité pronostique de la TEP à la fluorocholine dans le CHC.

Dans l'étude de phase III, randomisée, incluant 59 patients, la sensibilité de la TEP/TDM pour la détection des CHC en termes de diagnostic par patients, n'était pas supérieure pour la fluorocholine Se = 88 % (30/34 patients diagnostiqués VP) *versus* FDG Se = 68 % (23/34 patients), p=0,07. En termes de diagnostic par site lésionnel, la sensibilité de la TEP/TDM était supérieure pour la fluorocholine Se = 84 % (58/69 lésions diagnostiquées VP) *versus* FDG Se = 67 % (46/69 lésions), p = 0,01.

Dans l'étude de Bieze *et al*, la sensibilité de la TEP à fluorocholine a été de 88 %. Dans l'étude de Castilla-Lièvre *et al*, la sensibilité par patients a été de 75% pour la TEP à fluorocholine 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 fluorocholine seule, 30 % avec la TEP au FDG seule et 81 % avec l'association TEP à la FCH et TEP au FDG¹⁸.

Les experts rappellent que²¹ :

- 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'extension⁵. 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 d'éléments (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'alphafoetoprotéine (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.

En termes de tolérance, aucun événement indésirable n'a été décrit dans les études sur la ¹⁸F-fluorocholine.

²¹ Avis de la Commission de IASOCHOLINE 1GBq/mL, solution injectable. Avis du 8 Février 2017

Compte tenu de ces données, FLUOROCHOLINE (18F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié dans le carcinome hépatocellulaire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09.1 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 patient³.

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 récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local (Tableau 3) :

Tableau 3: Cancers de la prostate localisées, Classification de D'Amico sur le risque de récurrence biochimique

	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-corporelle 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)⁴.

« 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 »⁴. 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 récurrence occulte (augmentation inexpliquée de la concentration de PSA) ou la restadification d'une récurrence connue »⁴.

09.2 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.

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 par 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 intention⁵.

• 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 TDM¹⁸.

- **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 récurrence.

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 digestive²² : 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.

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, l'IRM abdominopelvienne est l'examen le plus performant pour la détection de nodules de CHC supplémentaires⁷.

La TEP est indiquée seulement dans certains cas particuliers :

- **En cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié, la TEP/TDM à la choline est indiquée pour le bilan d'extension des lésions intrahépatiques et la détection des métastases extra-hépatiques.**
- En cas de carcinome hépatocellulaire peu différencié, c'est la TEP/TDM au FDG qui est indiquée 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.

²² Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 7 : Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 30 juillet 2015. [Internet]. [consulté le 26 septembre 2017]. Disponible sur: <http://www.tnacd.org/>

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Dans le diagnostic du cancer de la prostate

► Le caractère de gravité du cancer de la prostate est défini en fonction des résultats 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 examens d'imagerie et d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

► La TEP à la fluorocholine est un examen de deuxième intention dans cette indication et paraît 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 de performances diagnostiques de la TEP à la fluorocholine (^{18}F) mais en l'absence de démonstration de l'amélioration de la prise en charge des patients, 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 FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, solution injectable, est important dans les indications « stadification initiale du cancer de la prostate chez les patients à haut risque » et « localisation d'une récidive locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement ».

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.

10.1.2 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 examens d'imagerie et d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

► 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).

Parmi les données disponibles, une étude de phase III croisée, en ouvert *versus* fludésoxyglucose montre une meilleure sensibilité de la TEP/TDM avec la fluorocholine par rapport à fludésoxyglucose et 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 FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, solution injectable, est important dans les indications « Localisation des lésions d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié confirmé » et « En plus de la TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) (FDG), pour la caractérisation des ganglions hépatiques et/ou la stadification d'un carcinome hépatocellulaire confirmé ou très probable, lorsque la TEP au FDG (^{18}F) n'est pas concluante ou lorsqu'une chirurgie ou une greffe est prévue. »

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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE 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 (PROSTATEP, IASOCHOLINE, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International).

FLUOROCHOLINE (^{18}F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE 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 du carcinome hépatocellulaire (PROSTATEP, IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).

010.3 Population cible

La population cible est constituée par les patients à haut risque de progression et les patients en récurrence du cancer de la prostate (avec élévation du taux de PSA) et chez les patients présentant des carcinomes hépatocellulaires bien différenciés.

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 53 913 nouveaux cas en 2011²³.

²³ Les cancers en France, édition 2016, Institut national du cancer, avril 2017

Selon une publication de 2011 du comité de cancérologie de l'association française d'urologie environ 15 à 20 % des cancers nouvellement diagnostiqués répondent aux critères de tumeurs à haut risque de progression. De plus, les patients atteints de ce type de tumeur hétérogène ont un risque élevé de récurrence après le traitement initial²⁴.

La population cible de FLUOROCHOLINE (¹⁸F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE dans le cancer de la prostate peut être estimée au maximum à 10 800 patients par an.

Selon une publication de l'INCa, l'incidence du cancer du foie en France a été estimée à 8 723 nouveaux cas en 2012²⁵.

La proportion de carcinome hépatocellulaire bien différenciés n'est pas connue.

La population cible de FLUOROCHOLINE (¹⁸F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE dans le carcinome hépatocellulaire peut être estimée au maximum à 8 723 patients par an.

Pour information, la Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire, a publié le tableau de bord national de médecine nucléaire selon lequel en 2015, 11 547 examens par TEP/TDM avec la fluorocholine ont été réalisés²⁶.

Estimation

Au total, la population cible de FLUOROCHOLINE (¹⁸F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE est estimée au maximum à 20 000 patients par an.

Considérant l'absence de données permettant d'identifier la proportion de carcinome hépatocellulaire bien différenciés, il s'agit d'une surestimation.

²⁴ Rozet F, Hennequin C, Fromont G *et al.* Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Prog Urol 2011; 21:901-908

²⁵ Les cancers en France, édition 2014, Institut national du cancer, janvier 2015

²⁶ Tableau de bord national de Médecine Nucléaire, Enquête Nationale 2015. [Internet]. [consulté le 22 septembre 2017] Disponible sur : https://www.sfmn.org/drive/SECRETARIAT%20GENERAL/ENQUETE_ANNUELLE/EnqueteNationale2015_publicWeb.pdf