

Décision n°2022.0144/DC/SEM du 28 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RADELUMIN

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 28 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité RADELUMIN ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ABX GmbH pour la spécialité RADELUMIN, reçue le 7 janvier 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 17 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 26 janvier 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 janvier au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament RADELUMIN dans l'indication « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Radelumin est destiné à la tomographie par émission de positrons (TEP) La TEP après injection de Radelumin est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réévaluation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) ».

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ;

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le taux de survie à 5 ans chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique est de 31 %
- Considérant le taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate de RADELUMIN supérieur à celui de la choline et de la disponibilité non équitable sur l'ensemble du territoire d'un autre ligand du PSMA marqué au gallium-68, il n'existe pas de technique diagnostique appropriée.
- Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas d'autre option diagnostique appropriée, la mise en œuvre du diagnostic par RADELUMIN ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication visée par la demande car il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une performance diagnostique pertinente. Le taux de détection global de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate est de 77 % pour le [18F]PSMA-1007 contre 57 % pour la fluorocholine. Le profil de tolérance est favorable. Le plan de développement reposant sur une étude de phase III est adapté par ailleurs.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

RADELUMIN 1300 mbq / ml, solution injectable
10 mL en flacon (verre) CIP : 34009 550 861 3 0
15 mL en flacon (verre) CIP : 34009 550 861 4 7
20 mL en flacon (verre) CIP : 34009 550 861 5 4

du laboratoire ABX GmbH

dans l'indication « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réévaluation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Pour les limites de l'interprétation d'un examen comme positif, voir les sections 4.4 et 5.1.»

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 28 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****[18F]PSMA-1007****RADELUMIN 1300 MBq/mL****Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 avril 2022****Diagnostic**
Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Pour les limites de l'interprétation d'un examen comme positif, voir les sections 4.4 et 5.1.»

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de techniques diagnostiques appropriées	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	15
6.	Recommandation de la Commission	16
7.	Informations administratives et réglementaires	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007), solution injectable, dans l'indication de son AMM octroyée en décembre 2021 : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007) a fait l'objet d'ATU de cohorte dans une indication plus restreinte : « ABX-PSMA-1007 est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de ABX-PSMA-1007 est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate avec ré augmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA), traité initialement de façon radicale, *pour lequel les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie comportant obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F) ou à la fluciclovine (18F) sont discordants ou tous négatifs et ne permettent pas de conclure sur la prise en charge du patient.* »

L'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce (AP) est identique à celle de l'AMM.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence¹.

2. Indication

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Pour les limites de l'interprétation d'un examen comme positif, voir les sections 4.4 et 5.1. »

3. Posologie et mode d'administration

« RADELUMIN doit être administré par des professionnels de la santé dûment qualifiés.

Posologie

Adultes

L'activité de [¹⁸F]PSMA-1007 recommandée pour un adulte varie de 3 à 4 MBq/kg de masse corporelle (soit 210-280 MBq pour un adulte de 70 kg), selon le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition.

L'activité maximale à injecter ne doit pas dépasser 450 MBq.

Le volume maximal de solution à injecter ne doit pas dépasser 10 mL.

Sujets âgés

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

Aucun ajustement d'activité n'est requis.

Patients en insuffisance rénale et hépatique

L'emploi de RADELUMIN n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Il convient d'évaluer attentivement l'activité à administrer, car une exposition plus élevée aux radiations est possible chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de RADELUMIN dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'activité de [18F]PSMA-1007 doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

Le volume d'injection maximal recommandé de RADELUMIN est de 10 mL.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Acquisition des images

Le patient doit être placé en décubitus dorsal, avec les bras au-dessus de la tête, si possible. Une TDM ou IRM doit être obtenue pour la correction de l'atténuation et la localisation anatomique des foyers vus en TEP. L'examen TEP doit commencer 90 à 120 minutes après la fin de l'injection. Il est recommandé de commencer l'acquisition à partir de la mi-cuisse vers le sommet du crâne. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Avec une incidence de 50 430 cas en 2015, il se situe au 1er rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal². Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen au diagnostic est de

² Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Juillet 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tu-meurs-solides-etud> (consulté le 23 novembre 2020)

70 ans³. Le cancer de la prostate se situe au 3ème rang des décès par cancer chez l'homme (8 512 décès en 2015) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années⁴.

Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes.

La classification TNM permet de définir différents stades du cancer de la prostate (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique)⁵. A noter que pour chaque stade le cancer peut être sensible ou résistant à la castration chimique⁶.

La classification de D'Amico permet de classer les tumeurs aux stades localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle et donc de leur pronostic au moment du diagnostic :

	PSA	Score de Gleason [▯]	Stade clinique
Risque faible*	< 10 ng/ml	≤ 6	T1c ou T2a
Risque intermédiaire**	10 à 20 ng/ml	7	T2b
Risque élevé**	≥ 20 ng/ml	≥ 8	T2c

PSA : prostate-specific antigen

▯ le score histopronostique de Gleason, allant de 6 (cancer bien différencié) à 10 (cancer indifférencié), caractérise le degré de différenciation de la tumeur,

* les 3 paramètres doivent être présents pour caractériser un patient à faible risque

** 1 des 3 paramètres est suffisant pour définir le risque intermédiaire ou élevé

Aux stades localisé et localement avancé, le risque de décès spécifique est d'environ 5 % pour les patients de risque faible, 20 % pour les patients de risque intermédiaire et d'environ 40 % pour les patients de risque élevé⁷.

Les cancers de la prostate diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15 %) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses +/- viscérales. La survie médiane du cancer de la prostate métastatique varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, l'état général du patient, le score histopronostique de Gleason, le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 31 %⁸.

La récurrence biochimique est définie :

- pour les patients traités par prostatectomie radicale : par un PSA > 0.2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs

³ Rozer F. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

⁴ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 19 octobre 2020).

⁵ AFU. Formation AFU : Chapitre 15 tumeur de la prostate. https://www.urofrance.org/sites/default/files/cha-pitre_15_item_307_-_ue_9_-_tumeurs_de_la_prostate.pdf (consulté le 19 octobre 2020).

⁶ La castration peut être chimique (hormonothérapie) ou chirurgicale (poulectomie / orchidectomie). La castration chimique fait référence à l'hormonothérapie par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) permettant d'inhiber la sécrétion de GnRH.

⁷ D'Amico et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol. 2003 ; 21(11) : 2163-2172.

⁸ American Cancer Society. Prostate cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 19 octobre 2020)

- pour les patients traités par radiothérapie+/- hormonothérapie-Curiethérapie : par une augmentation du PSA nadir + 2 ng/ml

Après un premier traitement, le risque de récurrence biochimique, se manifestant par une élévation du taux de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation du taux de PSA précède généralement une progression métastatique du cancer. C'est pourquoi après un premier traitement, les patients sont suivis activement, avec notamment une mesure du taux de PSA.

Conclusion

La spécialité est destinée à diagnostiquer une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de techniques diagnostiques appropriées

4.2.1 Stratégie diagnostique

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, dosage sanguin du PSA (antigène spécifique de la prostate) et pour confirmer le diagnostic, une biopsie de la glande prostatique. Lorsque les biopsies sont positives, un bilan d'extension est réalisé. L'IRM pelvi-prostatique permet d'évaluer l'extension locale, à proximité de la prostate, et le scanner thoraco-abdomino-pelvien, ainsi que la scintigraphie corps entier vont permettre de rechercher d'éventuelles métastases à distance⁹. La TEP du squelette, ou TEP à la choline ou son analogue fluoré sont à utiliser dans certains cas particuliers, notamment en cas d'adénocarcinomes à haut risque métastatique.

Les options thérapeutiques de prise en charge des cancers localisés sont la prostatectomie, la radiothérapie ou la cryothérapie.

Après un premier traitement, le risque de récurrence biochimique, se manifestant par une élévation du taux de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation du taux de PSA précède généralement une progression métastatique du cancer. C'est pourquoi après un premier traitement, les patients sont suivis activement, avec notamment une mesure du taux de PSA. Cependant d'autres facteurs (volume prostatique, inflammation, infections, contraintes mécaniques) peuvent augmenter le taux sanguin de PSA. La localisation de la récurrence du cancer par une technique d'imagerie est nécessaire car elle contribue à définir le grade du cancer, le pronostic de la maladie et le choix du traitement. Plusieurs techniques d'imageries peuvent être envisagées : IRM, échographie, scanner, TEP.

A noter également que certains cancers de la prostate peuvent se développer sans s'accompagner d'une augmentation du taux de PSA dans le sang. Le PSA est un marqueur ni spécifique, ni sensible du cancer de la prostate, mais il est utile car il permet de sélectionner les hommes chez lesquels une biopsie est indiquée¹⁰.

D'après les recommandations 2022 de la société française d'urologie¹¹, pour le suivi du cancer de la prostate après un premier traitement, les techniques de référence sont :

- Après chirurgie, la TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence. Elle n'est cependant pas indispensable en cas de PSA bas et de faible vélocité, si un traitement de rattrapage par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication n'est pas validée.

⁹ INCA Diagnostic d'un cancer de la prostate. La démarche diagnostique. Disponible en ligne sur : <http://www.ecancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial>

¹⁰ Cancer de la prostate. Collection numérique Inserm. Disponible en ligne sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=74>

¹¹ Rozet F, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU-Actualisation 2020-2022 : Cancer de la prostate

- Après radiothérapie, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

4.2.2.1 Médicaments

Les comparateurs de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) sont les spécialités utilisées dans la détection de récurrence du cancer de la prostate, incluant la détection des métastases osseuses.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEP-FCH (TEP à la fluorocholine)						
IASOCHOLINE (18F-fluorocholine) <i>Iason</i>	Non	[...] Cancer de la prostate 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 hauts risques.	Oui
FLUOROCHOL 222 MBq/mL (18F-fluorocholine) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	Non	[...] · Recherche du site de récurrence du cancer de la prostate chez les patients pour lesquels une récurrence est suspectée en cas de concentrations sériques élevées d'antigène prostatique spécifique (PSA) après le traitement curatif primaire.	06/4/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine (IASOCHOLINE et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
FLUOROCHOLINE (18F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE (18F-fluorocholine) <i>SIEMENS HEALTHCARE GMBH</i>	Non	[...] · Localisation d'une récurrence loco-régionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement.	9/11/2017	Important	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).	Oui
PROSTATEP 500 MBq/mL (18F-fluorocholine) <i>Cyclopharma</i>	Non	[...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique en PSA.	08/02/2017	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine indiquées dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque (IASOCHOLINE, FLUOROCHOL et	Oui

					FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL)	
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (18F-fluorocho- line) CIS Bio Internatio- nal	Non	[...] Recherche de récurrence 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 à IASOCHOLINE (autre spécialité à base de fluorochole) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
TEP-FCV (TEP à la fluciclovine)						
Axumin 1 600 MBq/mL Fluciclovine (18F) Blue Earth Dia- gnostics Ireland Ltd	Non	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Axumin est indiqué pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA après un traitement à visée curative de première ligne.	11/07/2018	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents tel que la TEP à la fluorochole	Oui
TEP-NaF (TEP au fluorure de sodium)						
CISNAF (fluorure de so- dium) CIS Bio Internatio- nal	Non	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 osseuses des cancers du poumon, de la prostate et du sein	Oui
IASOFLU (fluorure de so- dium) Iason	Non	Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer chez l'adulte	09/03/2011	Important	ASMR V par rapport à CISNAF dans ses indications.	Oui
NaF METATRACE (fluorure de so- dium) Petnet Solutions	Non	Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer 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

Deux autres ligands du PSMA pour la TEP ont été approuvés en 2021 par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis :

- Un ligand du PSMA marqué au gallium-68, [68Ga]PSMA-11, est actuellement utilisé en France dans le cadre d'accès compassionnel (ex ATU nominative). Le mécanisme d'action de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) et du [68Ga]PSMA-11 est similaire, mais ces deux ligands ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. De plus, leur radionucléide est différent.

- Un autre ligand du PSMA marqué au 18F, le piflufolastat ou [18F]DCFPyL est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude pivot de phase III comparative avec la [18F]fluorocholine (Numéro EudraCT: 2020-000121-37, Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04734184). Le mécanisme d'action de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) et du [18F]DCFPyL est également similaire, mais avec des propriétés pharmacocinétiques différentes.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres techniques d'imageries classiques (IRM, échographie, scanner) peuvent également être utilisées, le choix d'une technique par rapport à l'autre se faisant sur la base des Recommandations du Guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) dans la détection de récidives du cancer de la prostate, sont l'ensemble des traitements cités ci-dessus.

4.2.3 Techniques diagnostiques appropriés

Compte tenu du taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) supérieur à celui de la choline (TEP [18F]Fluorocholine) notamment pour les patients ayant des concentrations sériques de PSA entre 0,5 ng/mL et 2 ng/ml (voir étude ABX-CT-301 décrite section 4.5.2.1), les produits à base de fluorocholine ne sont pas retenus comme des techniques diagnostiques appropriés.

La TEP au fluorure de sodium FNa est indiquée seulement pour la détection des métastases osseuses, il ne peut pas être retenu comme une technique diagnostique appropriée.

A la date de cette évaluation, [68Ga]PSMA-11 n'étant pas pris en charge au remboursement dans cette indication il ne peut pas être retenu comme une technique diagnostique appropriée. De plus, l'utilisation de [68Ga]PSMA-11 nécessite l'acquisition d'un générateur, il n'est pour l'instant pas disponible sur l'ensemble du territoire.

Le piflufolastat ou [18F]DCFPyL est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude pivot de phase III, il ne peut pas être retenu comme une technique diagnostique appropriée

Conclusion

Il n'existe pas de techniques diagnostiques appropriées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où il n'existe pas de techniques diagnostiques appropriées pour les diagnostics de récurrence dans cette maladie grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du diagnostic par RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) ne peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) a obtenu le 09/12/2021 une AMM, dans l'indication considérée, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge diagnostique des **patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA), RADELUMIN ([18F]PSMA-1007)**, représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge, en termes de performances diagnostiques au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose sur un dossier composé d'une recherche bibliographique ayant identifié 11 études et de l'étude ABX-CT-301 (non publiée) réalisée par le laboratoire.

4.5.2.1 Performance diagnostique

Etude ABX-CT-301

Il s'agissait d'une étude de phase 3, multicentrique, prospective, ouverte, randomisée, comparant la TEP [18F]PSMA-1007 à la TEP [18F]Fluorocholine chez des patients avec une récurrence biochimique de cancer de la prostate après traitement radical initial à visée curative. L'objectif était de démontrer la supériorité du [18F]PSMA-1007 (RADELUMIN) par rapport à la [18F]Fluorocholine en termes de taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient avec un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale
- suspicion de récurrence (3 augmentations consécutives de la concentration sérique du PSA et/ou augmentation du PSA de 2,0 ng/mL ou plus au-dessus du nadir après radiothérapie ou cryothérapie et/ou augmentation du PSA de plus de 0,2 ng/mL après prostatectomie)

Après recrutement, tous les patients ont subi 2 examens TEP :

- un examen TEP après injection de [18F]PSMA-1007 (RADELUMIN)
- un examen TEP après injection de [18F]Fluorocholine (toutes les spécialités de 18F-fluorocholine autorisées en France)

Le deuxième examen TEP a été réalisé au minimum 24 heures (1 jour), et maximum 240 heures (10 jours) après le premier TEP. L'ordre des examens TEP était randomisé. Tous les examens TEP ont été réalisés en TEP/TDM.

Après acquisition de l'ensemble des images, celles-ci ont été évaluées par 3 lecteurs indépendants en aveugle. La présentation des examens lors de la lecture en insu a été également randomisée. Un minimum de 7 jours s'est écoulé entre la lecture des deux techniques. Les lecteurs et l'investigateur ont chacun évalué 12 régions anatomiques distinctes (plus « Autre ») pour la détection de lésions cancéreuses de la prostate.

Après les 2 examens TEP, les patients devaient être suivis pendant 6 mois (182 ± 10 jours ; calculé à partir de l'achèvement du 2ème examen PET). Au cours du suivi, toutes les procédures diagnostiques

et thérapeutiques ont été autorisées selon les indications cliniques, et les résultats de ces procédures d'imagerie et thérapeutiques ont été recueillis.

Le diagnostic de référence (c.-à-d. l'état de la maladie au moment de l'imagerie) a été déterminé par un groupe d'experts indépendant sur la base de toutes les informations pertinentes depuis la pré-inclusion jusqu'à la fin de la période de suivi (sauf les résultats de la TEP) et comparé aux résultats des trois lecteurs indépendants en aveugle et aux investigateurs. Le groupe d'experts a évalué le patient dans son ensemble et chacune des 10 régions anatomiques distinctes (plus « Autre ») pour la présence de lésions cancéreuses de la prostate. (Trois régions pelviennes qui ont été évaluées séparément par l'investigateur et les lecteurs en aveugle ont été combinés en tant que "Pelvis" pour comparer à l'évaluation du groupe d'experts.)

Le critère de jugement principal était le taux de détection de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate par les techniques TEP [18F]PSMA-1007 et [18F]Fluorocholine par les trois lecteurs en aveugle, en utilisant l'évaluation du groupe d'experts comme technique de référence.

Les critères de jugement secondaires descriptifs étaient :

- Le taux de détection, la sensibilité et la valeur prédictive positive du [18F]PSMA-1007 et du comparateur [18F]Fluorocholine pour détecter la récurrence du cancer de la prostate :
 - toutes les lésions métastatiques en ouvert par l'investigateur;
 - par région anatomique avec lecture en aveugle par les trois lecteurs en aveugle, en utilisant l'évaluation du groupe d'experts comme technique de référence ;
- l'impact sur la confiance diagnostique (impact on diagnostic thinking), l'impact sur la prise en charge du patient et la pertinence des décisions thérapeutiques motivées par les examens avec le produit expérimental [18F]PSMA-1007 et le comparateur, la [18F]fluorocholine ;
- le profil de tolérance du [18F]PSMA-1007.

Au total, 195 patients ont été inclus et ont eu au moins un examen TEP/TDM (soit avec [18F]PSMA-1007, soit avec [18F]Fluorocholine) et 190 de ces 195 patients ont bénéficié des deux examens TEP/TDM (avec [18F]PSMA-1007 et avec [18F]Fluorocholine); cette population correspondait au groupe des patients en ITT (Intention-To-Treat). L'âge moyen des patients était de 68.7 ± 7.01 ans (min-max :49-84), 100% des patients étaient des hommes en récurrence biologique du cancer de la prostate après le traitement initial.

Résultats sur le critère de jugement principal :

Le taux de détection global pour tous les lecteurs était de 76,98 % (IC_{95%}[72,18% ;81,78%] ; pour le [18F]PSMA-1007 et de 56,51 % (IC_{95%}[50,71% ;62,31%] pour la fluorocholine (18F), la différence étant statistiquement significative (OR : 2,6060 (IC_{95%}[1,9656 ;3,4549])). Ces taux de détection totaux et selon la concentration sérique de PSA sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Taux de détection des lésions du cancer de la prostate, lecture en insu avec le diagnostic du groupe d'expert indépendant comme référence, niveau patient

	N	[18F]PSMA-1007 (RADELUMIN)	Fluorocholine (18F)	Odds Ratio [18F]PSMA-1007/ Fluorocholine (18F)	Valeur p*
Taux de détection total	179	76,98% (IC _{95%} [72,18% ;81,78%])	56,51% (IC _{95%} [50,71% ;62,31%])	2,61	<0,0001
Taux de détection selon la concentration sérique de PSA					
PSA < 0,5 ng/mL	43	56,6 %	38,8 %	2,10	-

0.5 ≤ PSA < 1,0 ng/mL	25	82,7 %	42,7 %	6,88	-
1.0 ≤ PSA < 2,0 ng/mL	33	80,8 %	49,5%	4,31	-
PSA ≥ 2,0 ng/mL	78	84,6 %	73,5 %	2,01	-
*Test du Chi-deux basé sur des équations d'estimation généralisées					

Résultats sur les critères de jugement secondaires descriptifs :

Dans l'analyse basée par région anatomique, il y avait 78 régions chez 72 patients présentant des lésions confirmées de cancer de la prostate. Les régions les plus fréquemment affectées étaient le bassin (n=59, y compris la loge de la prostate, les ganglions lymphatiques pelviens et le squelette pelvien), suivi de la colonne vertébrale (n=6). Les autres régions ont été affectées chez 0-3 patients chacune.

Tableau 3 : Taux de détection des lésions du cancer de la prostate, lecture en insu avec le diagnostic du groupe d'expert indépendant comme référence, par région anatomique

	N	[18F]PSMA-1007 (RADELUMIN)	Fluorocholine (18F)	Odds Ratio [18F]PSMA-1007/Fluorocholine (18F)
Taux de détection toutes régions	78	77,8 %	59,0 %	2,43
Bassin	59	82,5 %	59,3 %	
Colonne vertébrale	6	77,8 %	61,1 %	

Recherche bibliographique

Cette recherche bibliographique prend en compte des études issues de la littérature jusqu'à janvier 2022 et a été menée dans la base des données médicales PubMed et dans le moteur de recherche Google.

La méthodologie de recherche bibliographique a été la suivante : Les mots clés de cette recherche étaient "psma 1007" [Tous les champs]. Chaque article a été évalué pour sa pertinence en fonction du titre, du résumé ou de l'article complet. Le titre, le résumé et les articles en texte intégral ont été évalués, comprenant une vérification des listes de références pour d'autres articles pertinents. Seuls les articles fournissant des résultats obtenus grâce au [18F]PSMA-1007 dans l'indication cible ont été retenus. **La méthodologie de sélection des études telle que décrite ne permet pas de garantir que la totalité des études ont été considérées.**

Pour l'évaluation des performances diagnostiques du [18F]PSMA-1007 dans l'indication cible, un total de 11 études ont été retenus pour ce dossier :

- 3 études académiques prospectives de faible effectif (Meshcheriakova 2019¹², Witkowska-Patena 2019¹³, Witkowska-Patena 2020¹⁴, Watabe 2021¹⁵)

¹² Meshcheriakova, N.A. et al. 2019. 18F-PSMA-1007 and 18F-fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience, Cancer Urology, 15: 70-76.

¹³ Witkowska-Patena et al. 2019. Head-to-Head Comparison of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 and 18F-Fluorocholine PET/CT in Biochemically Relapsed Prostate Cancer, Clinical nuclear medicine, 44: e629-e33.

¹⁴ Witkowska-Patena et al. 2020. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in biochemically relapsed patients with prostate cancer with PSA levels ≤ 2.0 ng/ml, Prostate Cancer Prostatic Dis, 23: 343-48.

¹⁵ Watabe, T., et al. 2021. High detection rate in [(18)F]PSMA-1007 PET: interim results focusing on biochemical recurrence in prostate cancer patients, Ann Nucl Med, 35: 523-28.

- 5 études pilotes académiques rétrospectives (Giesel 2018¹⁶, Sachpekidis 2020¹⁷, Morawitz 2021¹⁸, Saule 2021¹⁹, Sprute 2021²⁰)

- 3 études rétrospectives sur des effectifs n>100 (Rahbar 2018²¹, Giesel 2019²², Rauscher 2020²³).

Au total ces études portent sur plus de 670 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate.

Les taux de détection dans chaque étude sont indiqués dans le tableau 5 ci-dessous.

A noter que les taux de détection indiqués dans le tableau représentent le nombre de lésions détectées dans différentes régions anatomiques en imagerie par TEP [18F]PSMA-1007 et considérées comme atteintes par la récurrence de cancer de la prostate, par rapport au nombre total de patients. Il ne s'agit pas de valeurs de sensibilité ou de spécificité.

Tableau 5 : Taux de détection publiés dans la littérature

Etude	Traceur(s) évalués dans l'étude	N	Nbre de patients TEP [18F]PSMA-1007 positifs	Taux de détection
(Sachpekidis et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	25	15	60 %
(Sachpekidis et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	17	8	47%
(Rahbar et al. 2018)	[18F]PSMA-1007	100	95	95 %
(Rauscher et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	102	82	80,4 %
	[68Ga]Ga-PSMA-11c	102	82	80,4 %
(Giesel et al. 2018)	[18F]PSMA-1007	12	9	75 %
(Giesel et al. 2019)	[18F]PSMA-1007	251	204	81,3 %

¹⁶ Giesel, F. L et al. 2018. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study, Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 59: 1076-80.

¹⁷ Sachpekidis, C., et al. 2020. (18)F-PSMA-1007 multiparametric, dynamic PET/CT in biochemical relapse and progression of prostate cancer, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 47: 592-602.

¹⁸ Morawitz, J. et al. 2021. PSMA PET/CT vs. CT alone in newly diagnosed biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: Comparison of detection rates and therapeutic implications, Eur J Radiol, 136: 109556.

¹⁹ Saule, L. et al. 2021. Diagnostic scope of (18)F-PSMA-1007 PET/CT: comparison with multiparametric MRI and bone scintigraphy for the assessment of early prostate cancer recurrence, Am J Nucl Med Mol Imaging, 11: 395-405.

²⁰ Sprute, K., et al. 2021. Diagnostic Accuracy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence, Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 62: 208-13.

²¹ Rahbar, K., et al. 2018. Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 45: 2055-61.

²² Giesel, F. L., et al. 2019. Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy, Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 60: 362-68.

²³ Rauscher, I et al. 2020. Matched-Pair Comparison of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and (18)F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy, Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 61: 51-57

(Witkowska-Patena et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	40	24	60 %
(Witkowska-Patena et al. 2019)	[18F]PSMA-1007	40	35	87,5 % (TEP positive ou douteuse)
	[18F]Fluorocholine	40	17	42,5 % (TEP positive ou douteuse)
(Meshcheriakova et al. 2019)	[18F]PSMA-1007	9	7	77,8%
	[18F]Fluoro-choline	9	0	0%
(Morawitz et al. 2021)	[18F]PSMA-1007	23	20	87,0%
	[68Ga]Ga-PSMA-11	36	36	83,3%
	TDM seule	59	29	49%
(Watabe et al. 2021)	[18F]PSMA-1007	28	26	93%
(Saule et al. 2021)	[18F]PSMA-1007	-	-	-
	IRM	-	-	-
	[99mTc]bisphosphonate scintisquelette	-	-	-
(Zhou et al. 2022)	[18F]PSMA-1007	71	-	-

4.5.2.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie dans la suite de la prise en charge n'était prévue dans les études dont les données de performance diagnostique sont décrites dans le présent l'avis.

4.5.2.3 Tolérance

Etude ABX-CT-301

Tous les événements indésirables (EI) survenus après l'administration du médicament à l'étude ([18F]PSMA-1007 ou FCH) jusqu'à 24 heures après le deuxième examen TEP ont été signalés comme des EI. Étant donné qu'il n'y avait pas de période de « wash-out » déterminée dans cette étude croisée, tout EI survenu après l'administration de [18F]PSMA-1007 a été considéré comme étant temporellement lié à ce produit, même si le FCH avait été administré après l'administration de [18F]PSMA-1007.

Au total, 5 patients ont signalé un total de 5 EI au cours de cette étude. Il y a eu quatre EI (hypertension artérielle, diarrhée, douleur dentaire, gêne thoracique) après l'administration de [18F]PSMA-1007 et un événement (douleur à l'épaule) qui s'est produit après l'administration de FCH. De plus, il y a eu une injection paraveineuse associée à une administration de FCH, décrite comme un "événement pré-thérapeutique", et cette injection a entraîné un report de la procédure de TEP de l'étude qui était

prévue. Il n'y a eu aucun EI grave et aucun des événements signalés n'a été considéré par l'investigateur comme étant associé à l'administration du médicament à l'étude.

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) faisant l'objet de la demande d'AP repose déjà sur une étude de phase III comparative. Aucune autre étude n'est prévue par le laboratoire dans cette indication.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post -AMM) et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge diagnostique constituée par RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) chez les patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA),
- la démonstration de la supériorité de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) par rapport à la fluorocholine (18F)), en termes de taux de détection global de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate (77 % pour le [18F]PSMA-1007 contre 57 % pour la fluorocholine (18F))
- le profil de tolérance favorable de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007),
- le plan de développement adapté,
- et malgré l'absence de données sur la spécificité de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007), l'étude ABX-CT-301 ne permettant de déterminer des " vrais négatifs " chez ces patients qui ont tous une récurrence biochimique de cancer de la prostate (critère d'inclusion).

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconvenue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le taux de survie à 5 ans chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique est de 31 %
- Considérant le taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) supérieur à celui de la choline, la disponibilité non équitable sur l'ensemble du territoire d'un autre ligand du PSMA marqué au gallium-68, il n'existe pas de technique diagnostique appropriée.
- Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas d'autres options diagnostiques appropriées, la mise en œuvre du diagnostic par RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication visée par la demande car il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une performance diagnostique pertinente : taux de détection global de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate de 77 % pour le [18F]PSMA-1007 contre 57 % pour la fluorocholine (18F)) et un profil de tolérance favorable. Le plan de développement reposant sur une étude de phase III est adapté par ailleurs.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) dans l'indication : Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 28/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 20/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	RADELUMIN 1300 MBq/mL solution injectable 10 mL en flacon (verre) CIP : 34009 550 861 3 0 15 mL en flacon (verre) CIP : 34009 550 861 4 7 20 mL en flacon (verre) CIP : 34009 550 861 5 4
Demandeur	ABX GMBH
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure nationale) : 09/12/2021 AMM associée un PGR.

Conditions de prescription et de délivrance	Médicament à prescription hospitalière (PH) (Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique)
Classification ATC	Non encore attribué