

Décision n°2023.0409/DC/SEM du 16 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PYLCLARI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 novembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 PYLCLARI ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire CURIUM PET FRANCE pour la spécialité PYLCLARI, reçue le 12 septembre 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 septembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 octobre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament PYLCLARI, dans l'indication « Ce médicament est destiné à un usage diagnostique uniquement. Pylclari est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative,
- Pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative. »

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

Le laboratoire CURIUM PET FRANCE 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 et invalidante, dès lors que :
 - le pronostic vital est mis en jeu et varie fortement en fonction du stade auxquels sont diagnostiqués les patients,
 - le tableau clinique peut aller d'une tumeur asymptomatique, microscopique et bien différenciée, qui peut ne jamais devenir cliniquement significative, à un cancer de haut grade, agressif, développant des métastases avec un fort impact sur la morbi-mortalité.

- Il n'existe pas de traitement approprié pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial dans la mesure où :
 - La tomographie par émission de positons TEP / TDM aux ligands radiomarqués du PSMA (notamment au (68Ga) Ga-PSMA-11) est recommandée par l'AFU avec un niveau de preuve fort, en raison notamment de sa supériorité en matière de performance diagnostique par rapport à l'imagerie conventionnelle (tomographie par émission de photons uniques couplée à un scanner TEMP/TDM et scanner thoraco-abdominaux-pelvien TDM TAP),
 - L'accessibilité en pratique courante du seul ligand radiomarqué du PSMA disponible dans cette indication (LOCAMETZ) est limitée (uniquement 31 centres/établissements) et la couverture du besoin sur le territoire national est non-homogène, en raison des contraintes liées à son utilisation (nécessité d'avoir des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé).

Pour la suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial, il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où :

- L'étude PYTHON a démontré un taux de détection par patient de la récurrence du cancer de la prostate statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (18F) par rapport à la TEP/TDM à la fluorocholine (18F) : 119/205 (60,4 %) vs 82/205 (41,0 %),
 - L'accessibilité des ligands radiomarqués du PSMA disponibles dans cette indication en pratique courante est limitée (uniquement 31 centres/établissements pour LOCAMETZ et impossibilité de couvrir tout le territoire pour RADELUMIN en raison de sa durée de stabilité chimique et physique) et la couverture du besoin sur le territoire national est non-homogène, en raison des contraintes liées à leur utilisation.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication revendiquée et que la maladie est grave et invalidante.
 - Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients :
 - En efficacité, avec une démonstration de supériorité diagnostique de la TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA par rapport à l'imagerie conventionnelle dans la stadification initiale du CP et le taux de détection de la récurrence du CP statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (18F) par rapport à la fluorocholine(18F),
 - En matière de praticité, de commodité d'emploi et de parcours de soins puisqu'il contribue à améliorer la couverture du besoin médical sur le territoire.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il contribue à combler le besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés 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 :

PYLCLARI
1 000 MBq/mL solution injectable
1 500 MBq/mL solution injectable

du laboratoire CURIUM PET FRANCE

dans l'indication « Ce médicament est destiné à un usage diagnostique uniquement. Pylclari est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative,
- Pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative. »

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 par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 novembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

(18F) piflufolastat

**PYLCLARI 1000 MBq/mL et
1500 MBq/mL,****Solution injectable****Accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 25 octobre 2023**

- Cancer de la prostate
- Adulte

Synthèse de l'avis**Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :****« Ce médicament est destiné à un usage diagnostique uniquement.****PYLCLARI est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :**

- **Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative,**
- **Pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative. »**

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique**La spécialité est destinée à diagnostiquer une maladie grave et invalidante dès lors que :**

- le pronostic vital est mis en jeu et varie fortement en fonction du stade auxquels sont diagnostiqués les patients.
- le tableau clinique peut aller d'une tumeur asymptomatique, microscopique et bien différenciée, qui peut ne jamais devenir cliniquement significative, à un cancer de haut grade, agressif, développant des métastases avec un fort impact sur la morbi-mortalité.
- avec une incidence de 50 400 cas en 2018, elle se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence.

→ Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial**Il n'existe pas de technique diagnostique appropriée dans l'indication considérée dans la mesure où :**

- La TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA (notamment au (⁶⁸Ga) Ga-PSMA-11) est recommandée par l'AFU avec un niveau de preuve fort, en raison notamment de sa supériorité en termes de performance

diagnostique par rapport à l'imagerie conventionnelle (TEMP/TDM + TDM TAP)

- L'accessibilité en pratique courante du seul ligand radiomarqué du PSMA disponible dans cette indication (LOCAMETZ) est limitée (uniquement 31 centres/établissements) et la couverture du besoin sur le territoire national est non-homogène, en raison des contraintes liées à son utilisation (nécessité d'avoir des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé).

➔ **Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial**

Il n'existe pas de technique diagnostique appropriée dans l'indication considérée dans la mesure où :

- L'étude PYTHON a démontré un taux de détection par patient de la récurrence du cancer de la prostate statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) par rapport à la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) : 119/205 (60,4 %) vs 82/205 (41,0 %) ($p < 0,0001$).
- L'accessibilité des ligands radiomarqués du PSMA disponibles dans cette indication en pratique courante est limitée (uniquement 31 centres/établissements pour LOCAMETZ et impossibilité de couvrir tout le territoire pour RADELUMIN) et la couverture du besoin sur le territoire national est non-homogène, en raison des contraintes liées à leur utilisation :
 - Pour LOCAMETZ : nécessité d'avoir des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé.
 - Pour RADELUMIN : durée de stabilité chimique et physique ne permettant pas un approvisionnement sur tout le territoire

Dans la mesure où il n'existe pas de techniques diagnostiques appropriées pour :

- La stadification initiale des patients à haut risque avant un traitement initial à visée curative,
- Pour localiser une récurrence, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative,

et qu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante, **la mise en œuvre du diagnostic par PYLCLARI [^{18}F] piflufolastat] ne peut être différée.**

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, en termes :
 - d'efficacité, avec une démonstration de supériorité diagnostique de la TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA par rapport à l'imagerie conventionnelle dans la stadification initiale du CP et le taux de détection de la récurrence du CP statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) par rapport à la fluorocholine(^{18}F),
 - de praticité, de commodité d'emploi et de parcours de soins puisqu'il contribue à améliorer la couverture du besoin médical sur le territoire.

- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- et contribue à combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	12
3.	Synthèse des données	12
3.1	Données disponibles	12
3.2	Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1	Etude OSPREY	12
3.2.2	Etude CONDOR	16
3.2.3	Etude PYTHON	19
3.3	Qualité de vie	20
3.4	Profil de tolérance	21
3.5	Données d'utilisation	21
3.6	Modification du parcours de soins	21
3.7	Programme d'études	22
4.	Discussion	22
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	25
5.2	Absence de techniques diagnostiques appropriés	25
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre de la techniques diagnostiques	26
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	26
5.5	Recommandations	26

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	⁽¹⁸⁾ F) piflufolastat (V09IX16) ⁽¹⁸⁾ F) PYLCLARI 1000 MBq/mL, solution injectable – Flacon multidose de 15 mL (CIP : 34009 550 974 3 3) ⁽¹⁸⁾ F) PYLCLARI 1500 MBq/mL, solution injectable – Flacon multidose de 15 mL (CIP : 34009 550 974 4 0)
Laboratoire	CURIUM PET France
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est destiné à un usage diagnostique uniquement. PYLCLARI est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes : – Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative, – Pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 24/07/2023 Spécificités : – PGR concernant les erreurs d'interprétation de l'imagerie TEP (faux négatifs et faux positifs) – MARR (mesures additionnelles de réduction du risque) : Avant le lancement du piflufolastat (¹⁸ F) dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente. Le programme éducatif vise à réduire le risque d'erreurs d'interprétation en imagerie TEP. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance : – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) Statut particulier : Sans objet
Posologie dans l'indication évaluée	L'activité moyenne recommandée du (¹⁸ F) piflufolastat est de 4 MBq/kg de masse corporelle et peut varier de 3 à 5 MBq/kg de masse corporelle selon l'équipement TEP et le mode d'acquisition utilisé. L'activité minimale ne doit pas être inférieure à 190 MBq et l'activité maximale ne doit pas dépasser 360 MBq (pour plus de précision, se référer au RCP).
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit radiopharmaceutiques diagnostique pour la détection des tumeurs.
Mécanisme d'action	Le piflufolastat se lie aux cellules exprimant le PSMA, notamment les cellules malignes du cancer de la prostate, y compris les métastases, qui sur-

	expriment le PSMA. Le fluor 18 (^{18}F) est un radionucléide dont le champ d'émission permet l'imagerie par TEP. Sur la base de l'intensité des signaux, les images de TEP obtenues avec le (^{18}F) piflufolastat indiquent la présence de protéine PSMA dans les tissus.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, le médicament n'est actuellement pas pris en charge – Aux Etats-Unis, PYLCLARI a obtenu l'AMM par la FDA le 26/05/2021 sous le nom commercial PILARIFY et dans une indication quasiment superposable à celle obtenue en Europe.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 25 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description et épidémiologie de la maladie

Le cancer de la prostate est dû à la présence de cellules cancéreuses qui se multiplient de façon incontrôlée dans la prostate. Il existe différentes formes en fonction de l'histologie de la tumeur prostatique, il s'agit d'adénocarcinomes dans 95 % des cas et de formes rares (carcinomes neuroendocrines et sarcomes) pour le reste des cas¹.

Avec une incidence de 50 400 cas en 2018, il se situe au 1^{er} 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 70 ans³. Le cancer de la prostate se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le tableau clinique du cancer de la prostate est variable et peut aller d'une tumeur asymptomatique, microscopique et bien différenciée, qui peut ne jamais devenir cliniquement significative, à un cancer de haut grade, agressif, développant des métastases avec un fort impact sur la morbi-mortalité.

Plusieurs classifications sont utilisées pour caractériser le cancer de la prostate⁴ :

- La classification TNM permet de définir différents stades (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique).
- La classification histologique ISUP (évolution du score de Gleason) permet de définir 5 grades cellulaires (tumeur bien différenciée, bien à moyennement différenciée, moyennement différenciée, peu différenciée ou indifférenciée).

¹ INCa. Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage de cancer de la prostate par dosage du PSA, états des lieux et des connaissances, 2015. Disponible sur : [Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA - Ref : ETATPROSTATE15 \(e-cancer.fr\)](#)

² INCa. Panorama des cancers en France. 2021. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/pre-view/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf

³ Rozet F et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. Prog urol, 2018,

⁴ Ploussard G et al ; Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. Prog Urol. 2022.

- La classification pronostique d'Amico permet de classer les tumeurs au stade localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle et donc de leur risque de récurrence après traitement : risque faible, intermédiaire ou élevé. Le risque intermédiaire regroupe une population de patients hétérogènes dont le pronostic est très différent selon différentes caractéristiques cliniques⁵. Le risque de récurrence des patients à risque intermédiaire et à pronostic défavorable se rapproche de celui des patients à haut risque. A noter par ailleurs qu'il existe également deux autres scores pronostiques : le score CAPRA⁶ et STAR-CAP⁷.

Le pronostic en termes de survie des patients diffère fortement en fonction du stade auxquels sont diagnostiqués les patients :

- aux stades localisé et localement avancé (90 %) : le taux de survie à 5 ans est élevé. 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 élevé⁸.
- au stade métastatique (10 à 15 %) : le pronostic est mauvais avec une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses +/- viscérales. Le taux de survie à 5 ans chez ces patients est d'environ 30 %⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie diagnostique du cancer de la prostate est décrite dans les recommandations françaises de l'AFU (Association Française d'Urologie)⁴ et européennes de l'EAU (*European Association of Urology*).¹⁰

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, le dosage de la concentration sérique de PSA et une IRM qui permet d'augmenter l'identification des cancers de la prostate significatifs et de guider les biopsies prostatiques. Une biopsie de la glande prostatique est réalisée pour confirmer le diagnostic et lorsqu'elle est positive, un bilan d'extension est réalisé.

→ Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

Le bilan d'extension initial comprend a minima, l'IRM (réalisée avant la biopsie) qui peut s'accompagner en fonction du niveau de risque d'une scintigraphie osseuse avec acquisition couplée à une TDM (TEMP/TDM¹¹) (risque intermédiaire si ISUP = 3 et haut risque) + TDM TAP¹² (haut risque)

En option pour les patients à haut risque, la TEP couplée à une TDM (TEP/TDM) peut s'envisager, avec un niveau de preuve faible d'après les recommandations de l'AFU :

⁵ Serrano NA, Anscher MS. Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations. *Oncology* (Williston Park). 2016

⁶ Zelic R et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol*. 2020.

⁷ Würnschimmel C et al. Validation of the STAR-CAP Clinical Prognostic System for Predicting Biochemical Recurrence, Metastasis, and Cancer-specific Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*. 2021.

⁸ 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.

⁹ SCS. Statistiques de survie pour le cancer de la prostate. Disponible sur : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/prognosis-and-survival/survival-statistics>

¹⁰ Mottet N et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022.

¹¹ Tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie

¹² Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

- La TEP/TDM à la (¹⁸F) fluorocholine peut s'envisager, avec un niveau de preuve faible d'après les recommandations de l'AFU.
- La TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA, notamment au (⁶⁸Ga) Ga-PSMA-11, est supérieure à la scintigraphie osseuse avec acquisition associée au TDM (TEMP/TDM) + TDM TAP pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance, avec un niveau de preuve fort d'après les recommandations de l'AFU.¹³
- A noter que la TEP/TDM au (¹⁸F) fluorure de sodium (FNa) est également mentionnée parmi les techniques d'imagerie pour la détection d'extensions métastatiques.

Ainsi, pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, les spécialités médicales à visée diagnostique ayant une AMM et pris en charge en France sont les suivantes :

- Les spécialités à base de fluorocholine (¹⁸F) : IASOCHOLINE, FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUOROCHOL, PROSTATEP, FLUOROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE
- Les spécialités à base de fluorure de sodium (¹⁸F) : CISNAF, IASOFLU, METATRACE
- Un ligand du PSMA marqué au gallium : LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] évalué par la CT en avril 2023 (SMR important, absence d'ISP et ASMR V dans la stratégie diagnostique).

A noter qu'un autre ligand du PSMA marqué au fluor, RADELUMIN [(¹⁸F)-PSMA-1007] a obtenu son AMM le 17/05/2023 dans cette indication, mais en l'absence d'évaluation par la Commission, à ce jour, il n'est pas pris en charge en France.

Les interventions diagnostiques non médicamenteuses disponibles sont les autres techniques d'imagerie classiques (IRM, scintigraphie, TDM) qui peuvent également être utilisées.

➔ **Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial**

Un bilan d'extension est également réalisé lors de la récurrence biologique après traitement local.

La récurrence biologique (RB) est définie en fonction du type de traitement du cancer de la prostate⁴ :

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie ± hormonothérapie	PSA Nadir ¹⁴ + 2 ng/mL
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/mL
Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU, high-intensity focused ultrasonography) ¹⁵	PSA Nadir + 1,2 ng/mL

Après un premier traitement, le risque de récurrence biologique, se manifestant par une élévation de la concentration sérique de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation de la concentration sérique 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 de la concentration sérique de PSA.¹⁶

¹³ Hofman M et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020.

¹⁴ nadir: concentration de PSA circulant la plus basse obtenue

¹⁵ en cours d'évaluation par la HAS

¹⁶ HAS. Avis de l'inter-commission pour RADELUMIN du 8 Juin 2022. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - RADELUMIN \[\(¹⁸F\)PSMA-1007\] - Cancer de la prostate \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/RADELUMIN)

D'après les recommandations de l'AFU, avec un niveau de preuve fort :

- Après prostatectomie totale, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique :
 - Si PSA < 1ng/ml, pas d'imagerie ou TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA
 - Si PSA > 1ng/ml, TEP/TDM à la (¹⁸F) fluorocholine, la (¹⁸F) fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA
- Après radiothérapie, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique :
 - TEP/TDM à la (¹⁸F) fluorocholine, la (¹⁸F) fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA
 - IRM en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage

A noter que la TEP/TDM au (¹⁸F) fluorure de sodium (FNa) est également mentionnée parmi les techniques d'imagerie pour la détection d'extensions métastatiques.

Ainsi, en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial, les spécialités médicales à visée diagnostique ayant une AMM et pris en charge en France sont les suivants :

- Les spécialités à base de fluorocholine ¹⁸F : IASOCHOLINE, FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUOROCHOL, PROSTATEP, FLUOROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE
- Les spécialités à base de fluorure de sodium ¹⁸F : CISNAF, IASOFLU, METATRACE
- Une spécialité à base de fluciclovine ¹⁸F : AXUMIN
- Un ligand du PSMA marqué au fluor : RADELUMIN [(¹⁸F)-PSMA-1007] évalué par la CT en 2022 (SMR important, absence d'ISP et ASMR IV dans la stratégie diagnostique)
- Un ligand du PSMA marqué au gallium : LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] évalué par la CT en avril 2023 (SMR important, absence d'ISP et ASMR V dans la stratégie diagnostique)

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
TEP au (¹⁸F) fluorure de sodium (FNa)				
CISNAF [fluorure (¹⁸ F) de sodium] <i>Cis bio international</i>	« [...] recherche des métastases osseuses dans les cancers de la prostate, du sein ou du poumon. »	22/09/2010	IMPORTANT ISP faible	ASMR IV par rapport à la scintigraphie au technétium
IASOFLU [fluorure (¹⁸ F) de sodium] <i>Iason gmbh</i>	« [...] Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte [...] »	09/03/2011	IMPORTANT ISP faible	ASMR V par rapport à CISNAF
NaF METATRACE [fluorure (¹⁸ F) de sodium]	« [...] Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte [...] »	11/06/2014	IMPORTANT ISP faible	ASMR V par rapport à CISNAF ou IASOFLU

Petnet solutions				
TEP à la (18F) fluorocholine (FCH)				
IASOCHOLINE [chlorure de fluoro- choline (¹⁸ F)] <i>Iason gmbh</i>	« [...] Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque. [...] »	04/02/2015	IMPORTANT Sans ISP	ASMR IV dans la stratégie diagnostique
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL [chlorure de fluoro- choline (¹⁸ F)] <i>Cis bio international</i>	« [...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de réapparition de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). »	17/02/2016	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
FLUOROCHOL [chlorure de fluoro- choline (¹⁸ F)] <i>Advanced accelerator applications</i>	« [...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de réapparition de la concentration sérique du PSA. [...] »	06/04/2016	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
PROSTATEP [chlorure de fluoro- choline (¹⁸ F)] <i>Cyclopharma</i>	« [...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de réapparition de la concentration sérique du PSA. [...] »	08/02/2017	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
FLUOROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE [chlorure de fluoro- choline (¹⁸ F)] <i>Siemens healthcare gmbh</i>	« [...] Localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement. [...] »	09/11/2017	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
TEP à la (18F) fluciclovine (FCV)				
AXUMIN [fluciclovine (¹⁸ F)] <i>Advanced accelerator applications</i>	« [...] détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une réapparition de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA après un traitement à visée curative de première ligne [...] »	11/07/2018	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V dans la stratégie diagnostique
TEP aux ligands radiomarqués de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)				
RADELUMIN 2000 MBq/mL [(¹⁸ F)-PSMA-1007] <i>Abx gmbh</i>	« [...] 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 de PSA »	08/06/2022	IMPORTANT Sans ISP	ASMR IV dans la stratégie diagnostique
RADELUMIN 1300 MBq/mL [(¹⁸ F)-PSMA-1007] <i>Abx gmbh</i>		14/09/2022	IMPORTANT Sans ISP	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites

LOCAMETZ 25 µg [gallium (⁶⁸ Ga) gozétotide] <i>Advanced accelerator applications</i>	« [...] LOCAMETZ, après radiomarquage au gallium-68, est indiqué pour la détection de lésions positives au PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans les situations cliniques suivantes : – stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, – suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement curatif initial, – identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué »	04/04/2023	Important Sans ISP	ASMR V dans la stratégie diagnostique
--	---	------------	-----------------------	---------------------------------------

Concernant les 2 spécialités ligands radiomarqués du PSMA disponibles :

- LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] marqué au gallium, son radiomarquage peut se faire sur place mais nécessite des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé. Ainsi, son utilisation est restreinte aux établissements/centres disposant de ces moyens qui, d'après les informations transmises par le laboratoire, sont au nombre de 31 (avec Monaco) sur le territoire.
- RADELUMIN [(¹⁸F)-PSMA-1007] marqué au fluor, est fourni déjà radiomarqué par le laboratoire, mais en raison de sa durée de stabilité chimique et physique, son approvisionnement sur tout le territoire est impossible.

A noter qu'un autre ligand du PSMA (DKFZ-PSMA-11) marqué au gallium [(⁶⁸Ga) galium PSMA-11) est également utilisé dans le cadre d'un accès compassionnel dans l'indication : « Chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale, avec ré-augmentation de la concentration sérique du PSA, 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.»¹⁷ Son radiomarquage est similaire à LOCAMETZ.

A noter que RADELUMIN [(¹⁸F)-PSMA-1007] et LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] qui ont respectivement obtenu leur AMM le 09/12/2021 (pour RADELUMIN en cas de récurrence du CP) et le 09/12/2022 (pour LOCAMETZ dans la stadification initiale et en cas de récurrence du CP) n'étaient pas disponible à la date de réalisation des études de PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolastat] (dates de début d'inclusion : 19/07/2018 dans l'étude OSPREY, 27/11/2018 dans l'étude CONDOR et 01/07/2020 dans l'étude PYTHON) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non médicamenteux

Autres techniques d'imageries classiques (IRM, TDM).

¹⁷ ANSM. Autorisation d'accès compassionnel de la spécialité PSMA-11 10 µg (DKFZ-PSMA-11), poudre pour solution injectable. Disponible sur : [ATU/RTU - PSMA-11 - ANSM \(sante.fr\)](#)

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles suscitées. Il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie et disponibles sur l'ensemble du territoire.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolastat] repose sur 3 études :

- Une étude prospective de phase II/III (OSPNEY – Pyl2301 – NCT02981368) non comparative, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) pour déterminer la présence ou l'absence de métastases des ganglions lymphatiques pelviens validée par des données histopathologiques chez 268 patients présentant un cancer de la prostate à haut-risque (cohorte A). Cette étude avait également pour objectif secondaire d'évaluer ces mêmes performances diagnostiques chez 117 patients en récurrence locale d'un cancer de la prostate ou présentant une atteinte métastatique nouvelle ou progressive (cohorte B).
- Une étude prospective de phase III (CONDOR – Pyl3301 – NCT03739684) non comparative, en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était de déterminer le taux de localisation correcte (CLR pour *Correct Localization Rate*) par patient de la récurrence du cancer de la prostate par TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) par rapport à un standard de vérité composite (incluant l'histopathologie, l'imagerie conventionnelle ou un suivi de la concentration de PSA) chez 208 patients suspectés de récurrence et/ou d'atteinte métastatique suite à une augmentation de la concentration de PSA.
- Une étude prospective de phase III (PYTHON – NCT04734184) comparative *versus* TEP/TDM à la fluorocholine (¹⁸F), randomisée, en ouvert, en cross-over, multicentrique, dont l'objectif principal était de comparer les taux de détection de la récurrence par patient du cancer de la prostate par la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) versus la TEP/TDM à la fluorocholine (¹⁸F) chez 207 patients suspectés d'une première récurrence suite à une augmentation de la concentration de PSA.

Le laboratoire a également fourni des données complémentaires issues d'une revue de la littérature. Ces publications ne seront pas décrites en raison de leur faible niveau de preuve, notamment au regard des 3 études retenues sus-citées.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude OSPNEY

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III multicentrique (Etats-Unis et Canada), non comparative, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au piflufolastat

(¹⁸F) pour déterminer la présence ou l'absence de métastases des ganglions lymphatiques pelviens chez 268 patients présentant un cancer de la prostate à haut-risque et candidats à une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien (cohorte A).

Cette étude avait également pour objectif secondaire d'évaluer les performances diagnostiques pour déterminer la présence ou l'absence de cancer de la prostate au sein des sites de métastases ou de récurrence locale chez 117 patients en récurrence locale d'un cancer de la prostate ou présentant une atteinte métastatique nouvelle ou progressive (cohorte B).

Traitements reçus

L'ensemble des patients des deux cohortes ont reçu une dose unique de piflufolastat (¹⁸F) (333 +/- 37 MBq) par voie intraveineuse correspond à la posologie de l'AMM.

Critère de jugement

Les co-critères de jugement principaux ont été :

- La spécificité de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) pour déterminer l'absence de cancer de la prostate au sein des ganglions lymphatiques pelviens par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte A
- La sensibilité de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) TEP/TDM pour déterminer la présence de cancer de la prostate au sein des ganglions lymphatiques pelviens par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte A

Trois lecteurs centraux indépendants ont été mobilisés pour la lecture des images. Pour que les résultats des critères de jugement principaux soient considérés comme un succès, le test comparant la spécificité à une valeur prédéfinie de 80 % devait être significatif pour au moins 2 des 3 lecteurs, avec également alors un test significatif comparant la sensibilité à la valeur prédéfinie 40 %. A noter que l'ensemble des résultats d'imagerie ont été évalués visuellement au niveau central par les 3 lecteurs indépendants en aveugle de toutes autres informations cliniques et histopathologiques.

Les critères de jugement secondaires ont été :

- La sensibilité de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) pour déterminer la présence de cancer de la prostate au sein des sites de métastases ou de récurrence locale par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte B
- La comparaison des taux de détection des lésions totales et par régions (os, ganglions lymphatiques, tissus mous, prostate) par la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) et par l'imagerie conventionnelle chez les patients des cohortes A et B combinées.
- Les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN) de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) pour prédire la présence ou l'absence de cancer de la prostate au sein de la glande prostatique et des ganglions lymphatiques pelviens par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte A
- La valeur prédictive positive de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) pour prédire la présence de cancer de la prostate au sein des sites de métastases ou de récurrence locale par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte B
- Les paramètres pharmacocinétiques dans un sous-ensemble de patients.

En l'absence de test statistique prédéfinie pour l'ensemble de ces critères, les résultats sont considérés comme uniquement descriptifs

Population de l'étude

La cohorte A était constituée de 268 hommes adultes de 65 ans en médiane, présentant un cancer de la prostate à haut-risque ou à très haut risque selon le NCCN¹⁸ (stade $\geq$ T3a, PSA > 20 ng/mL, score Gleason $\geq$ 8) et devant subir une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien. Ces patients ne devaient pas avoir été traités par un traitement anti-androgénique ou une chimiothérapie néoadjuvante. Un patient avait reçu une radiothérapie antérieure et 4 patients avaient reçu un traitement systémique antérieur.

La cohorte B était constituée de 117 hommes adultes de 68 ans en médiane, en récurrence locale d'un cancer de la prostate ou présentant une atteinte métastatique nouvelle ou progressive, visualisées par imagerie anatomique (scanner, IRM ou échographie) ou scintigraphie osseuse du corps entier (au ^{99m}Tc-MDP ou fluorure (¹⁸F) de sodium) dans les 4 semaines précédant l'injection, et devant subir une biopsie d'au moins une lésion. La durée médiane depuis la dernière stadification du cancer de la prostate était de 31,1 mois. Ces patients ne devaient pas avoir été traités par radiothérapie ou chirurgie au niveau de la lésion devant être biopsiée (si récurrence locale), ni avoir initié un nouveau traitement systémique avant que les résultats d'imagerie n'aient été obtenus (si atteinte métastatique nouvelle ou progressive). En termes de traitement antérieurs reçus à l'inclusion, 47 % avaient subi une prostatectomie, 58,1 % une radiothérapie et 63,2 % avaient reçu un traitement systémique antérieur au nombre de 4 en médiane.

Résultats

→ Cohorte A

L'analyse principale des critères de jugements principaux et secondaires ont été réalisés dans la population dite évaluable définie dans la cohorte A comme les patients ayant reçu la dose de piflufolastat (¹⁸F), subi une prostatectomie avec curage ganglionnaire pelvien et obtenu un résultat d'imagerie TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) (positif ou négatif) et un résultat histopathologique correspondant (positif ou négatif).

Parmi les 268 patients inclus et traités dans la cohorte A, seuls 252 ont été considérés comme évaluable.

Critères de jugement principaux

Concernant la spécificité, le critère de succès a été atteint : la limite inférieure de l'IC_{95%} issue de l'analyse des 3 lecteurs était > 80 % (limite du critère succès). Sur les 190 (75,4 %) patients ayant des résultats histologiques négatifs au niveau des ganglions lymphatiques pelviens, la spécificité issue de l'analyse des 3 lecteurs indépendants allait de 96,3 % à 98,9 % (avec une limite inférieure de l'IC_{95%} allant de 93,6 % à 96,0 %).

Concernant la sensibilité, le critère de succès n'a pas été atteint : la limite inférieure de l'IC_{95%} issue de l'analyse des 3 lecteurs était < 40 % (limite du critère succès). Sur les 62 (24,6 %) patients ayant des résultats histologiques positifs au niveau des ganglions lymphatiques pelviens, la sensibilité issue de l'analyse des 3 lecteurs indépendants allait de 30,6 % à 41,9 % (avec une limite inférieure de l'IC_{95%} allant de 19,2 % à 29,7 %).

A noter que chez les 62 (24,6 %) patients ayant des résultats histologiques positifs au niveau des ganglions pelviens, les lésions étaient généralement petites et près de la moitié (27/62 soit 43,5 %) des patients avaient des foyers métastatiques de taille maximale $\leq$ 5mm, ce qui est inférieur à la limite de détection de la TEP/TDM pour les métastases ganglionnaires. Par conséquent, une analyse de sensibilité post-hoc des co-critères de jugement principaux a été réalisée en excluant ces 27 patients ont suggérés :

¹⁸ National Comprehensive Cancer Network

- Une spécificité aussi élevée que dans l'analyse principale : allant de 96,3 % à 98,9 % (avec une limite inférieure de l'IC_{95%} allant de 93,6 % à 96,0 %).
- Une sensibilité supérieure à celle calculée dans l'analyse principale : allant de 48,6 % à 62,9 % (avec une limite inférieure de l'IC_{95%} allant de 32,01 % à 46,85 %) avec les résultats de 2 des 3 lecteurs > 0,40.

Critères de jugement secondaires

Les autres résultats de performance diagnostique (VPP et VPN) pour prédire la présence ou l'absence de cancer de la prostate au sein de la glande prostatique et des ganglions lymphatiques par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte A sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats des critères de jugement secondaires (VPP et VPN) chez les patients de la cohorte B – Population évaluable

Groupe	Lecteur	VPP % (IC _{95%}), n	VPN % (IC _{95%}), n
Glande Prostatique (N = 247)	1	100 (98,1 – 100), n = 242	0, n = 5
	2	100 (98,1 – 100), n = 242	0, n = 5
	3	100 (98,1 – 100), n = 233	0, n = 14
Tous les ganglions lymphatiques pelviens (N = 252)	1	86,7 (69,7 – 95, 3), n = 30	83, 8 (78,9 – 88,6), n = 222
	2	90,5 (69,9 – 98, 6), n = 21	81, 4 (76,4 – 86,4), n = 231
	3	78,1 (63,8 – 92, 5), n = 32	83, 2 (78,2 – 88,1), n = 220

A noter qu'à titre post-hoc, une comparaison des performances diagnostiques avec ceux de l'imagerie conventionnelle (TDM ou IRM), évaluées par un lecteur central indépendant en aveugle, a également été réalisée. A titre informatif, les résultats ont été numériquement supérieur pour la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) ont été numériquement supérieurs à ceux de l'imagerie conventionnelle sur la VPP, VPN, spécificité, mais pas sur la sensibilité, pour les ganglions lymphatiques pelviens et ont été aussi supérieur sur la VPP et la sensibilité pour la glande prostatique.

De plus, également à titre pots-hoc, les résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) ont entraîné une modification de la prise en charge chez 43,6 % (115/264) des patients.

→ Cohorte B

L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée dans la population dite évaluable définie dans la cohorte B comme les patients ayant reçu la dose de piflufolastat (¹⁸F), subi une biopsie guidée par imagerie et fourni un résultat d'imagerie TEP au piflufolastat (¹⁸F) (positif ou négatif), un résultat histopathologique correspondant (positif ou négatif), ainsi qu'un résultat d'imagerie conventionnelle confirmant l'emplacement de l'échantillon histopathologique.

Parmi les 117 patients inclus et traités dans la cohorte B, seuls 93 (79,5 %) ont été considérés comme évaluable.

Les résultats de performance diagnostique (sensibilité et VPP) pour déterminer et prédire la présence de cancer de la prostate au sein des sites de métastases ou de récurrence locale par rapport aux données histopathologiques chez les patients de la cohorte B sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats des critères de jugement secondaires (sensibilité et VPP) chez les patients de la cohorte B – Population évaluable

Groupe		Sensibilité % (IC ₉₅ %)			VPP % (IC ₉₅ %)		
		Lecteur 1	Lecteur 2	Lecteur 3	Lecteur 1	Lecteur 2	Lecteur 3
Toutes les lésions confondues		n = 70 98,6 (91,6 – 100)	n = 71 95,8 (87,8 – 99,0)	n = 70 92,9 (84,0 – 97,3)	n = 85 81,2 (72,9 – 89,5)	n = 83 81,9 (73,7 – 90,2)	n = 74 87,8 (80,4 – 95,3)
Par région	Loge prosta-tique	Aucune biopsies de la prostate n'a été évaluée.					
	Pelvis	n = 15 100 (76,1 – 100)	n = 15 93,3 (68,2 – 100)	n = 15 100 (76,1 – 100)	n = 20 75,0 (52,8 – 89,2) ¹	n = 18 77,8 (54,3 – 91,5)	n = 16 93,8 (69,7 – 100)
	Extra-pelvis	n = 55 98,2 (89,5 – 100)	n = 56 96,4 (87,2 – 99,7)	n = 55 90,9 (80,0 – 96,5)	n = 65 83,1 (74,0 – 92,2)	n = 65 83,1 (74,0 – 92,2)	n = 58 86,2 (77,3 – 95,1)
Dissémi-nation mé-tastatique	Gan-glions lymphati-ques	n = 30 100 (86,5 – 100)	n = 30 93,3 (77,6 – 99,2)	n = 30 96,7 (81,9 – 100)	n = 37 81,1 (68,5 – 93,7)	n = 35 80,0 (66,8 – 93,3)	n = 32 90,6 (75,0 – 97,5)
	Os	n = 31 96,8 (82,4 – 100)	n = 32 96,9 (82,9 – 100)	n = 31 90,3 (74,3 – 97,4)	n = 38 78,9 (66,0 – 92,0)	n = 38 81,6 (69,3 – 93,9)	n = 34 82,4 (69,5 – 95,2)
	Tissus mous	n = 9 100 (65,5 – 100)	n = 9 100 (65,5 – 100)	n = 9 88,9 (54,3 – 100)	n = 10 90 (57,4 – 100)	n = 10 90 (57,4 – 100)	n = 8 100 (62,8 – 100)

3.2.2 Etude CONDOR

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique (Etats-Unis et Canada), non comparative, mono-bras en ouvert, dont l'objectif principal était de déterminer le taux de localisation correcte (CLR pour *Correct Localization Rate*) par patient de la récurrence du cancer de la prostate par TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) par rapport à un standard de vérité composite (incluant l'histopathologie, l'imagerie conventionnelle ou un suivi de la concentration de PSA) chez 208 patients suspectés de récurrence et/ou d'atteinte métastatique suite à une augmentation de la concentration de PSA.

Traitements reçus

Les patients ont reçu une dose unique de piflufolastat (¹⁸F) (333 MBq) par voie intraveineuse.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal a été le taux de localisation correcte (CLR) par patient, défini comme le pourcentage de patients pour lequel il y avait une correspondance entre la localisation d'au moins une lésion identifiée par l'imagerie TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) et le standard de vérité composite (incluant l'histopathologie, l'imagerie conventionnelle ou un suivi de la concentration de PSA).

Le standard de vérité composite a été défini comme suit :

- Un résultat histopathologique local évaluable obtenu par chirurgie ou biopsie dans les 60 jours suivant la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F)
- Ou en l'absence d'histopathologie évaluable, un résultat d'imagerie conventionnelle de la (des) lésion(s) suspectée(s) dans les 60 jours suivant la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) et avant le début du traitement locorégional ou systémique
- Ou en l'absence de l'un ou l'autre des éléments ci-dessus, une réponse confirmée du PSA (baisse de $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de base) après radiothérapie sans traitement anti-androgénique concomitante commencée dans les 60 jours suivant la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F).

Trois lecteurs centraux indépendants ont été mobilisés pour la lecture des images TEP/TDM et deux autres experts en aveugle des résultats TEP/TDM pour fournir un résultat consensuel du standard de vérité. A noter que les patients avec des résultats négatifs à la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) au niveau local n'ont pas été vérifiés par le standard de vérité car ils n'avaient pas de suivi post-TEP/TDM. Pour que les résultats du critère de jugement principal soient considérés comme un succès, la limite inférieure de l'IC_{95%} bilatérale pour la CLR devait être $> 20\%$ pour au moins 2 des 3 lecteurs.

Le critère de jugement secondaire a été le pourcentage de patients pour lequel la stratégie de traitement initialement prévue a été modifiée à la suite de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F), mesuré par un questionnaire avant et après les résultats de l'imagerie.

A noter que pour le critère de jugement principal, les résultats d'imagerie ont été évalués visuellement au niveau central par les 3 lecteurs indépendants en aveugle de toutes autres informations cliniques et histopathologiques tandis que pour le critère de jugement secondaire, les modifications de la stratégie de traitement se sont basées sur les résultats d'imagerie évalués au niveau local.

En l'absence de test statistique prédéfinie pour l'ensemble de ces critères, les résultats sont considérés comme uniquement descriptifs.

Population de l'étude

Au total, 208 hommes adultes âgés de 68 ans en médiane, suspectés de récurrence et/ou d'atteinte métastatique d'un cancer de la prostate suite à une augmentation de la concentration de PSA après un traitement initial définitif (selon la définition de la récurrence biologique : deux dosages $> 0,2\text{ ng/ml}$ si patient traité préalablement par prostatectomie radicale ou PSA $> 2\text{ ng/ml}$ au-dessus du nadir si patient préalablement traité par radiothérapie, cryothérapie ou brachythérapie) et dont l'imagerie conventionnelle avait donné des résultats négatifs ou équivoques dans les 60 jours précédant l'injection, ont été inclus. La durée médiane depuis le diagnostic initial du cancer de la prostate était de 71,0 mois.

Ces patients ne devaient pas être traités par un traitement systémique en cours ni avoir été traités par traitement anti-androgénique les 3 mois précédant l'inclusion. A l'inclusion, en termes de traitement antérieur, 85,1 % des patients avaient subi une prostatectomie antérieure, 50,5 % des patients avaient subi une radiothérapie antérieure, 27,9 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur au nombre de 1 en médiane avec 26,4 % des patients qui avaient reçu un traitement anti-androgénique antérieur.

Résultats du critère de jugement principal

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée dans la population mITT définie comme les patients ayant reçu la dose de piflufolastat (^{18}F) et obtenu un résultat d'imagerie TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) auprès d'au moins un lecteur central.

Parmi les 208 patients inclus et traités, tous ont fait partie de la population mITT.

Dans l'ensemble, la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) a détecté au moins une lésion chez 59,1 % ($n = 123$) à 65,9 % ($n = 137$) des patients en fonction des 3 lecteurs.

Le critère de succès de l'analyse du CLR a été atteint : la limite inférieure de l'IC_{95%} issue de l'analyse des 3 lecteurs était > 0,20 (limite du critère de succès). Le CLR issu de l'analyse des 3 lecteurs indépendants allait de 84,8 % à 87,0 % (avec une limite inférieure de l'IC_{95%} allant de 77,8 % à 80,4 % et un taux de vrais positifs allant de 40,4 % à 42,8 %).

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Lecteur 1 (N = 208)		Lecteur 2 (N = 208)		Lecteur 3 (N = 208)	
Paramètres	n (%)	IC _{95%}	n (%)	IC _{95%}	n (%)	IC _{95%}
TEP/TDM négatif	71 (34,1)	(27,7 – 40,6)	84 (40,4)	(33,7 – 47,1)	85 (40,9)	(34,2 – 47,5)
TEP/TDM positif	137 (65,9)	(59,4 – 72,3)	124 (59,6)	(52,9 – 66,3)	123 (59,1)	(52,5 – 65,8)
Vrais positifs	89 (42,8)	(36,1 – 49,5)	87 (41,8)	(35,1 – 48,5)	84 (40,4)	(33,7 – 47,1)
Faux positifs	15 (7,2)	(3,7 – 10,7)	13 (6,3)	(3,0 – 9,5)	15 (7,2)	(3,7 – 10,7)
Non évaluables	33 (15,9)		24 (11,5)		24 (11,5)	
Standard de vérité non disponible	25 (12,0)		17 (8,2)		17 (8,2)	
Lésions non-appréciées avec le standard de vérité	8 (3,8)		7 (3,4)		7 (3,4)	
CLR	89 (85,6)	(78,8 – 92,3)	87 (87,0)	(80,4 – 93,6)	84 (84,8)	(77,8 – 91,9)

A noter que l'analyse principale n'a pas pris en compte les patients non évaluables (n=33, n=24 et n=24 selon les lecteurs), surestimant les résultats obtenus. En considérant ces patients non évaluables comme faux positifs dans une analyse de sensibilité (scénario conservateur), le CLR issu de l'analyse des 3 lecteurs indépendants était inférieur et allait de 65,0 % à 70,2 %.

Résultats du critère de jugement secondaire

Pour 207 des 208 patients de la population mITT (142 soit 69,3 % ayant un résultat positif et 63 soit 30,7 % un résultat négatif à l'imagerie TEP/TDM), les médecins ont rempli le questionnaire relatif à la stratégie de traitement avant et après les résultats de l'imagerie.

Au total, 64 % (131/207) des patients ont eu une modification de leur prise en charge thérapeutique après les résultats de la TEP/TDM au piflufolostat (¹⁸F) : 78,6 % (103/131) suite à un résultat positif de TEP/TDM au piflufolostat (¹⁸F) et 21,4 % (28/131) suite à un résultat négatif. Les changements dans l'intention de prise en charge les plus fréquents étaient le passage d'un traitement local de rattrapage à un traitement systémique (58 patients), de l'observation (absence de traitement) à l'instauration d'un traitement (49 patients), d'un traitement systémique non curatif à un traitement local de rattrapage (43 patients), et d'un traitement quel qu'il soit vers l'observation (absence de traitement) (9 patients).

Chez les patients ayant obtenu un résultat positif (142 patients soit 69,3 %) :

- L'intention de prise en charge par un traitement local est passé de 26,9 % à 34,6 % avec un passage de 22,1 à 33,7 % pour la radiothérapie
- L'intention de prise en charge par un traitement systémique est passé de 22,6 % à 43,8 % avec un passage de 22,1 % à 42,8 % pour le traitement par anti-androgénique

Chez les patients ayant obtenu un résultat négatif (63 patients soit 30,7 %) :

- L'intention de prise en charge par un traitement local est passé de 15,9 % à 13,9 % avec un passage de 15,4 % à 13,9 % pour la radiothérapie
- L'intention de prise en charge par un traitement systémique est passé de 11,1 % à 8,7 % avec un passage de 11,1 % à 8,7 % pour le traitement par anti-androgénique

3.2.3 Etude PYTHON

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique (France, Belgique, Espagne et Pays-Bas), comparative vs TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F), randomisée, en ouvert et en cross-over dont l'objectif principal était de comparer les taux de détection de la récurrence du cancer de la prostate par patient par la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) versus la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) chez 207 patients suspectés d'une première récurrence suite à une augmentation de la concentration de PSA.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :

- une dose unique de piflufolastat (^{18}F) (330 +/- 30 MBq) par voie intraveineuse (+ imagerie TEP/TDM) puis une dose unique de fluorocholine (^{18}F) 2-4 mBq/kg de masse corporelle (range 140-280 MBq) par voie intraveineuse (+ imagerie TEP/TDM)
- une dose unique de fluorocholine (^{18}F) 2-4 mBq/kg de masse corporelle (range 140-280 MBq) par voie intraveineuse (+ imagerie TEP/TDM) puis une dose unique de piflufolastat (^{18}F) (330 +/- 30 MBq) par voie intraveineuse (+ imagerie TEP/TDM)

La randomisation a été stratifiée sur le type de traitement antérieur (prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie).

Critère de jugement

Le critère de jugement principal a été le taux de détection par patient de la récurrence (locale, régionale ou à distance) du cancer de la prostate, défini comme le rapport entre le nombre de patients considérés comme positifs et le nombre total de patients évalués.

Trois lecteurs centraux indépendants ont été mobilisés pour la lecture des images de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) et à la fluorocholine (^{18}F). Un patient a été considéré comme positif si au moins 2 des 3 experts indépendants l'ont évalué comme tel à l'imagerie TEP/TDM. L'ordre de présentation des images a été randomisé, et un intervalle a été respecté entre la lecture des deux TEP/TDM d'un même patient.

Les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha ont été :

- Les taux de détection de la récurrence du cancer de la prostate par région ;
- La sensibilité et la spécificité pour détecter la récurrence du cancer de la prostate par patient et par région par rapport à un standard de vérité composite constitué d'une combinaison d'examen réalisés en routine clinique jusqu'à 10 mois après la dernière injection (incluant les données cliniques, un suivi de la concentration de PSA, l'histopathologie ou l'imagerie) ;
- Le taux de concordance entre les résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) et à la fluorocholine (^{18}F) par région ;
- L'impact des résultats sur le traitement/la prise en charge du patient, mesuré par un questionnaire posé séquentiellement avant les résultats de l'imagerie et après les résultats de chaque imagerie.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les résultats de ces critères de jugement secondaires ne seront pas décrits dans cet avis.

A noter que l'ensemble des résultats d'imagerie ont été évalués visuellement au niveau central par des lecteurs indépendants en aveugle de toutes autres informations cliniques et histopathologiques.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des hommes adultes suspectés d'une première récurrence d'un cancer de la prostate suite à une augmentation de la concentration de PSA après un traitement initial définitif (selon

la définition de la récurrence biologique : deux dosages > 0,2 ng/ml si patient traité préalablement par prostatectomie radicale ou PSA > 2 ng/ml au-dessus du nadir si patient préalablement traité par radiothérapie, cryothérapie ou brachythérapie). Ces patients ne devaient pas avoir été précédemment traités par un traitement de rattrapage (y compris radiothérapie de rattrapage ou lymphadénectomie de rattrapage), une radiothérapie adjuvante, une cryothérapie et par ultrasons focalisés de haute intensité (*high-intensity focused ultrasound, HIFU*) ainsi que par un traitement anti-androgénique les 30 jours précédant l'inclusion.

Un total de 215 patients a été inclus et randomisé dont :

- 205 ont reçu au moins une injection : 204 ont reçu le piflufolastat (^{18}F) et 201 la fluorocholine (^{18}F)
- 201 ont reçu les 2 injections : une de piflufolastat (^{18}F) et une de fluorocholine (^{18}F)

Les principales caractéristiques démographiques des patients inclus et ayant reçu au moins une injection étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 69,7 ans et la durée médiane depuis le diagnostic initial du cancer de la prostate de 45,57 mois dans les deux groupes.

En termes de traitements antérieurs, au total, 73,2 % avaient subi une prostatectomie, 26,8 % une radiothérapie et 14,1 % avaient reçus une hormonothérapie antérieure (majoritairement un traitement anti-androgénique) à l'inclusion.

Résultats du critère de jugement principal

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée dans la population mITT définie comme les patients randomisés ayant reçu au moins une injection de l'un ou l'autre des produits de l'étude (piflufolastat (^{18}F) ou fluorocholine (^{18}F)). Toutes les données manquantes concernant la détection du cancer de la prostate pour l'une des deux TEP/TDM de l'étude (injection non effectuée, images manquantes) ou les résultats TEP/TDM indéterminés ont été imputés comme « négatifs ».

Parmi les 215 patients inclus et randomisés, 205 ont reçu au moins une injection de l'un ou l'autre des produits de l'étude et ont donc constitué la population mITT.

Il a été montré un taux de détection de la récurrence du cancer de la prostate par patient statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) par rapport à la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) : 119/205 (60,4 %) vs 82/205 (41,0 %) ($p < 0,0001$). Les analyses de sensibilité avec une gestion différente des données manquantes confirment ces résultats.

Le détail des résultats d'interprétation des imageries sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) N = 205	TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) N = 205
Détection de la récurrence		
N	197	200
Données manquantes	8	5
Positif, n (%)	119 (60,4)	82 (41,0)
Négatif, n (%)	78 (39,6)	118 (59,0)

3.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études OSPREY, CONDOR et PYTHON dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.4 Profil de tolérance

Le profil de tolérance du (¹⁸F) piflufolastat repose sur les 3 études de phase III précédemment présentées. Au total, 797 patients ont reçu une injection dans le cadre de ces études : 593 dans les études OSPREY et CONDOR (dont 268 présentant un cancer de la prostate à haut-risque ou à très haut risque et 325 suspectés d'une récurrence ou et/ou d'atteinte métastatique) et 204 dans l'étude PYTHON (suspectés d'une première récurrence).

Le profil de tolérance du (¹⁸F) piflufolastat semble favorable. L'incidence des EI est faible et les EI sont gérables. L'EI le plus fréquent était la céphalée. Aucun décès n'a été signalé au sein des études.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées (1,4 %), la dysgueusie (1,0 %) et la fatigue (0,5 %). Trois événements indésirables graves liés au médicament (hypersensibilité, céphalées et paresthésie) ont été signalés, tous survenus chez un même patient et seule l'hypersensibilité a été considérée comme étant liée au médicament chez ce patient qui avait des antécédents significatifs de réactions allergiques. Les trois événements indésirables graves liés au médicament ont été résolus.

Le résumé des risques du PGR de PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolastat] , (version 1.0, 24/05/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Erreur diagnostique (résultat d'exploration faussement négatif et résultat d'exploration faussement positif)
Informations manquantes	Aucun

Le (¹⁸F) piflufolastat a été approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux Etats-Unis le 26 mai 2021 sous le nom commercial PYLARIFY chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avec suspicion de métastases et qui sont candidats à un traitement initial définitif, ou en cas de suspicion de récurrence fondée sur un taux sérique élevé d'antigène prostatique spécifique (PSA).

Selon les données issues du DSUR (*Development Safety Update Report*) couvrant la période du 18 novembre 2021 au 18 novembre 2022, depuis le 26 mai 2021, 98 533 patients ont été exposés à PYLARIFY. Au cours de la période, 31 rapports individuels de sécurité (ICSR) représentant 126 événements indésirables ont été reçus, dont un cas grave de syncope. Ce cas grave a concerné un patient dont les antécédents médicaux n'ont pas été précisés et qui a reçu 8,3 mCi (307 MBq) de PYLARIFY par voie intraveineuse. Les informations sur les médicaments concomitants n'étaient pas connues. Quelques minutes après l'administration de PYLARIFY, le patient a eu des nausées, des vomissements, des vertiges, des syncopes à répétition qui l'ont fait tomber et des céphalées. Tous les effets indésirables ont été résolus et le patient a pu quitter le service des urgences dans un état stable le jour-même. La syncope, les nausées et les vomissements n'ont pas été reportés au sein des études cliniques, mais ils ont été considérés comme étant liés à PYLARIFY et ajoutés au RCP de PYLCLARI.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à partir de l'expérience de commercialisation.

3.5 Données d'utilisation

Néant.

3.6 Modification du parcours de soins

Il existe aujourd'hui 2 autres spécialités ligands du PSMA disponibles :

- LOCAMETZ [gallium (^{68}Ga) gozétotide] marqué au gallium dans la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque et en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA
- RADELUMIN [^{18}F]-PSMA-1007] marqué au fluor uniquement en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA

Pour rappel (Cf. paragraphe 2.2), RADELUMIN (comme PYLCLARI) est fourni déjà radiomarké par le laboratoire et sans possibilité d'approvisionnement sur tout le territoire. Quant à LOCAMETZ, le radiomarkage peut se faire sur place mais nécessite des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé.

Ces deux spécialités sont donc complémentaires afin de couvrir le besoin médical sur le territoire en raison de leur différence en termes de modalité d'emploi. Néanmoins certaines zones géographiques peuvent demeurer insuffisamment couvertes en raison des contraintes suscitées de chaque spécialité.

Ainsi, l'introduction d'une nouvelle spécialité telle que PYLCLARI est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernés au regard des aspects suivants :

- amélioration de la couverture territoriale pour l'accès à la TEP au ligand PSMA (en France métropolitaine) puisqu'il couvre un autre périmètre géographique que RADELUMIN et ne nécessite pas de compétences et de structure particulière contrairement à LOCAMETZ
- cependant, comme pour RADELUMIN, il est fourni déjà radiomarké par le laboratoire et sans possibilité de d'approvisionnement sur tout le territoire

3.7 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Aucune étude clinique interventionnelle n'est en cours ou à venir.

Une étude observationnelle en vie réelle visant à évaluer le programme de formation des médecins nucléaires à la lecture des images TEP/CT avec PYLCLARI est prévue avec une date de soumission du protocole Q1-2024.

→ Dans d'autres indications

Aucune étude n'est en cours ou à venir.

4. Discussion

→ Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

L'efficacité diagnostique de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) lors de la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial a été exploré dans une étude (étude OSPREY) de phase II/III multicentrique (Etats-Unis et Canada), non comparative, en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) pour déterminer la présence ou l'absence de métastases chez 268 patients présentant un cancer de la prostate à haut-risque et candidats à une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien (cohorte A).

Les résultats par rapport aux données histopathologiques sont les suivants :

- Une spécificité au sein des ganglions lymphatiques pelviens allant de 96,3 % à 98,9 % selon les lecteurs (atteinte du critère de succès défini à > 80 %)

- Une sensibilité au sein des ganglions lymphatiques pelviens allant de 30,6 % à 41,9 % selon les lecteurs (non atteinte du critère de succès défini à > 40 %)
- Une VPP de 100 % au sein de la glande prostatique et allant de 78,1 % à 90,5 % selon les lecteurs au sein des ganglions lymphatiques pelviens
- Une VPN de 0 % au sein de la glande prostatique et allant de 81,4 % à 83,8 % selon les lecteurs au sein des ganglions lymphatiques pelviens

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- L'absence d'une comparaison robuste avec d'autres examens diagnostiques disponibles (notamment les autres techniques d'imagerie conventionnelles, la TEP/TDM à la fluorocholine ou au FNa) ; la comparaison des performances diagnostiques avec celles de l'imagerie conventionnelle (TDM ou IRM) n'étant que post-hoc dans l'étude OSPREY.
- L'absence de données robustes d'impact sur la prise en charge des patients, uniquement exploratoires dans l'étude OSPREY ainsi que l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents.

A noter que dans une étude randomisée (proPSMA)¹³, les performances diagnostiques de la TEP/TDM avec un autre ligand du PSMA (PSMA-11) radiomarquée au ⁶⁸Ga ont été comparées à celles de l'imagerie conventionnelle (TEMP/TDM + TDM TAP) dans la stadification des cancers à haut risque. Les résultats ont démontré des résultats supérieurs en faveur de la TEP/TDM sur la sensibilité, la spécificité et la précision par patient. Néanmoins, l'impact de la TEP/TDM au PSMA sur la prise en charge dans ce contexte reste à démontrer. Il en est de même pour la comparaison avec le TEP/TDM à la fluorocholine (¹⁸F).

➔ Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

L'efficacité diagnostique de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial a été explorée dans 3 études :

- L'étude OSPREY qui avait pour objectif secondaire d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) pour déterminer la présence ou l'absence de cancer de la prostate au sein des sites de métastases ou de récurrence locale chez 117 patients en récurrence locale d'un cancer de la prostate ou présentant une atteinte métastatique nouvelle ou progressive (cohorte B). Les résultats par rapport aux données histopathologiques sont les suivants :

- Une sensibilité, toutes lésions confondues, allant de 92,9 % à 98,6 % selon les lecteurs.
- Un VPP, toutes lésions confondues, allant de 81,2 % à 87,8 % selon les lecteurs

A noter que, toutes les lésions évaluées étaient extra-prostatiques.

- L'étude CONDOR de phase III multicentrique (Etats-Unis et Canada), non comparative, mono-bras en ouvert dont l'objectif principal était de déterminer le taux de localisation correcte (CLR) de la récurrence du cancer de la prostate par TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) par rapport à un standard de vérité composite (incluant l'histopathologie, l'imagerie conventionnelle ou un suivi de la concentration de PSA) chez 208 patients suspectés de récurrence et/ou d'atteinte métastatique suite à une augmentation de la concentration de PSA. Les résultats du critère de jugement principal correspondent à un CLR allant de 84,8 % à 87,0 % (atteinte du critère de succès défini à > 0,20).
- L'étude PYTHON de phase III multicentrique (France, Belgique, Espagne et Pays-Bas), comparative vs TEP/TDM à la fluorocholine (¹⁸F), randomisée, en ouvert et en cross-over dont l'objectif principal était de comparer les taux de détection par patient de la récurrence du cancer de la prostate par la TEP/TDM au piflufolastat (¹⁸F) versus la TEP/TDM à la fluorocholine (¹⁸F) chez

207 patients suspectés d'une première récurrence suite à une augmentation de la concentration de PSA. Les résultats du critère de jugement principal ont démontré un taux de détection par patient de la récurrence du cancer de la prostate statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) par rapport à la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) : 119/205 (60,4 %) vs 82/205 (41,0 %) ($p < 0,0001$).

L'impact de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) sur la prise en charge thérapeutique lors de la suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial a également été exploré dans l'étude CONDOR avec une modification de la prise en charge thérapeutique après les résultats de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) chez 64 % (131/207) des patients.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Dans l'étude OSPREY, les patients inclus dans la cohorte B ne correspondent pas à ceux de l'indication du piflufolastat (^{18}F) puisqu'ils ont déjà bien été diagnostiqués d'une récurrence locale ou présentent une atteinte métastatique nouvelle ou progressive sur la base des résultats d'imagerie (anatomique ou scintigraphique). Par conséquent, les résultats ne sont pas transposables à la population réellement ciblée par le produit.
- Dans l'étude CONDOR :
 - Les patients avec des résultats négatifs à la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) au niveau local n'ont pas été vérifiés par le standard de vérité car n'ont pas de résultats de suivi post-TEP/TDM, par conséquent aucune analyse n'a pu être effectuée sur ces patients.
 - L'analyse principale du critère de jugement principal n'a pas pris en compte les patients non évaluable (n=33, n=24 et n=24 selon les lecteurs), surestimant les résultats obtenus. En considérant ces patients non évaluable comme faux positifs dans une analyse de sensibilité (scénario conservateur), le CLR issu de l'analyse des 3 lecteurs indépendants était inférieur et allait de 65,0 % à 70,2 %.
- Dans l'étude PYTHON :
 - L'absence de validation par un standard de vérité des résultats des TEP/TDM dans l'analyse du critère de jugement principal puisqu'il ne s'agit que d'une comparaison des taux de détection.
 - L'absence de gestion de la multiplicité des tests (inflation du risque alpha), rendant impossible l'analyse statistique des résultats secondaires (notamment les données d'impact sur la prise en charge ainsi que les autres données de performance diagnostique)
- De façon générale, aucune étude n'évalue de façon robuste les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, VPP et VPN) de la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) en cas de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA et aucune ne rapporte de résultat d'impact de la prise en charge sur des critères cliniquement pertinents.

Concernant la tolérance, les EI du piflufolastat (^{18}F) semblent bénins. L'incidence des EI est faible et sont gérables. Aucun décès n'a été signalé au sein des études. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées (1,4 %), la dysgueusie (1,0 %) et la fatigue (0,5 %).

Enfin, l'introduction cette nouvelle spécialité est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard des aspects suivants :

- amélioration de la couverture territoriale pour l'accès à la TEP au ligand PSMA (en France métropolitaine) puisqu'il couvre un autre périmètre géographique que RADELUMIN et ne nécessite pas de compétences et de structure particulière contrairement à LOCAMETZ ;
- cependant, comme pour RADELUMIN, il est fourni déjà radiomarké par le laboratoire et sans possibilité de d'approvisionnement sur tout le territoire.

Compte tenu de ces éléments, la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de PYLCLARI [(^{18}F) piflufolastat] dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à diagnostiquer une maladie grave et invalidante dès lors que :

- le pronostic vital est mis en jeu et varie fortement en fonction du stade auxquels sont diagnostiqués les patients.
- le tableau clinique peut aller d'une tumeur asymptomatique, microscopique et bien différenciée, qui peut ne jamais devenir cliniquement significative, à un cancer de haut grade, agressif, développant des métastases avec un fort impact sur la morbi-mortalité.
- avec une incidence de 50 400 cas en 2018, elle se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence.

5.2 Absence de techniques diagnostiques appropriés

→ **Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial**

Il n'existe pas de technique diagnostique appropriée dans l'indication considérée dans la mesure où, même s'il existe des comparateurs cliniquement pertinents :

- La TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA (notamment au (^{68}Ga) Ga-PSMA-11) est recommandée par l'AFU avec un niveau de preuve fort, en raison notamment de sa supériorité en termes de performance diagnostique par rapport à l'imagerie conventionnelle (TEMP/TDM + TDM TAP) même si elle ne détecte pas de petites lésions ganglionnaires, contrairement à la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) qui est recommandé avec un niveau de preuve faible.
- L'accessibilité en pratique courante du seul ligand radiomarqué du PSMA disponible dans cette indication (LOCAMETZ) est limitée (uniquement 31 centres/établissements) et la couverture du besoin sur le territoire national est non-homogène, en raison des contraintes liées à son utilisation (nécessité d'avoir des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé).

→ **Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial**

Il n'existe pas de technique diagnostique appropriée dans l'indication considérée dans la mesure où, même s'il existe des comparateurs cliniquement pertinents :

- L'étude PYTHON a démontré un taux de détection par patient de la récurrence du cancer de la prostate statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) par rapport à la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) : 119/205 (60,4 %) vs 82/205 (41,0 %) ($p < 0,0001$).
- L'accessibilité des ligands radiomarqués du PSMA disponibles dans cette indication en pratique courante est limitée (uniquement 31 centres/établissements pour LOCAMETZ et impossibilité de couvrir tout le territoire pour RADELUMIN) et la couverture du besoin sur le territoire national est non-homogène, en raison des contraintes liées à leur utilisation :
 - Pour LOCAMETZ : nécessité d'avoir des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé.
 - Pour RADELUMIN : durée de stabilité chimique et physique ne permettant pas un approvisionnement sur tout le territoire

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre de la techniques diagnostiques

Dans la mesure où il n'existe pas de techniques diagnostiques appropriées pour :

- La stadification initiale des patients à haut risque avant un traitement initial à visée curative,
- Pour localiser une récurrence, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative,

et qu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante, la mise en œuvre du diagnostic par PYLCLARI [^{18}F] piflufolastat] ne peut être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, en termes :
 - d'efficacité, avec une démonstration de supériorité diagnostique de la TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA par rapport à l'imagerie conventionnelle dans la stadification initiale du CP et le taux de détection de la récurrence du CP statistiquement supérieur avec la TEP/TDM au piflufolastat (^{18}F) par rapport à la fluorocholine (^{18}F),
 - de praticité, de commodité d'emploi et de parcours de soins puisqu'il contribue à améliorer la couverture du besoin médical sur le territoire.
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- et contribue à combler le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de PYLCLARI [^{18}F] piflufolastat] dans l'indication :

« Ce médicament est destiné à un usage diagnostique uniquement.

PYLCLARI est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- **Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative,**
- **Pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative ».**

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.