

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

IASOCHOLINE 1 GBq/mL, solution injectable

B/1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 578 253 3 1)

B/1 flacon de 25 ml (CIP : 34009 576 946 1 6)

Laboratoire IASON GmbH

DCI	chlorure de fluorocholine (^{18}F)
Code ATC (2014)	V09IX07 (autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection de tumeur)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Le chlorure de fluorocholine (^{18}F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). IASOcholine est utilisée parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car elle permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée. Les indications suivantes pour la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F) ont été suffisamment documentées : <u>Cancer de la prostate</u> Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque. <u>Carcinome hépatocellulaire</u> - Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré. - En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu. »

SMR	➤ <u>Cancer de la prostate</u> Important ➤ <u>Carcinome hépatocellulaire</u> Insuffisant
ASMR	➤ <u>Cancer de la prostate</u> IASOCHOLINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de détection des métastases osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque. ➤ <u>Carcinome hépatocellulaire</u> Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	➤ <u>Cancer de la prostate</u> La TEP à la fluorocholine est un examen de deuxième intention dans cette indication et paraît se positionner principalement chez les patients à haut risque métastatique dans la détection des récives biologiques. ➤ <u>Carcinome hépatocellulaire</u> En raison de la faible quantité de données d'efficacité fournie par le laboratoire, du faible niveau de preuve de ces données et en accord avec les experts selon lesquels la TEP à la fluorocholine est rarement pratiquée dans le contexte des cancers hépatocellulaires, la place de cet examen dans la caractérisation des nodules hépatiques et la stadification d'un cancer hépatocellulaire ne peut être définie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	2 avril 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier	
Classification ATC	2014 V V09 V09I V09IX V09IX07	Divers Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique Détection de tumeur Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur. chlorure de fluorocholine (^{18}F)

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité IASOCHOLINE 1 GBq/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le chlorure de fluorocholine, principe actif de IASOCHOLINE, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au ^{18}F et destiné à l'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons (TEP). La choline est un précurseur de la biosynthèse des phospholipides, composants essentiels des membranes cellulaires. Sa phosphorylation est augmentée dans un grand nombre de tumeurs malignes humaines (prostate, sein, ovaire, côlon, poumon, ...). De fait, la ^{18}F -Fluorocholine est un marqueur moléculaire de cette activité car sur le plan pharmacocinétique, elle se comporte comme un analogue de la choline.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le chlorure de fluorocholine (^{18}F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

IASOCHOLINE est utilisée parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car elle permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée.

Les indications suivantes pour la TEP au chlorure de fluorocholine (^{18}F) ont été suffisamment documentées :

Cancer de la prostate

Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

Carcinome hépatocellulaire

- Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.

- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu. »

04 POSOLOGIE

« Adultes et sujets âgés

L'activité recommandée chez un adulte pesant 70 kg est de 200 à 500 MBq, administrée par injection intraveineuse directe. Cette activité doit être adaptée en fonction du poids corporel du patient et du type de caméra TEP ou TEP/TDM utilisée.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données cliniques concernant la sécurité et l'efficacité diagnostique du produit chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation en pédiatrie oncologique n'est donc pas recommandée.

Patients en insuffisance rénale

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

Méthode d'administration

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

L'activité du chlorure de fluorocholine (18F) doit être mesurée avec un activimètre immédiatement avant l'injection.

L'injection doit être intraveineuse afin d'éviter l'irradiation due à une éventuelle extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

Le produit doit être administré en injection intraveineuse directe.

Acquisition des images

Pour le cancer de la prostate : acquisition dynamique de la TEP au niveau du petit bassin incluant la loge prostatique, durant 8 min, commençant 1 min après injection, ou, si cela n'est pas réalisable, une acquisition statique de 2 min commençant 1 min après injection.

Pour toutes les indications : acquisition TEP « statique » du corps entier débutée 10 à 20 min après l'injection. S'il y a un doute concernant des lésions avec une cinétique de fixation lente (par ex. images statiques sans anomalie alors que la concentration sérique de PSA est augmentée), une seconde acquisition statique peut être réalisée après une heure. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le besoin diagnostique dans la détection et la localisation des métastases osseuses dans le cancer de la prostate est couvert d'une part, par la scintigraphie osseuse au technétium et d'autre part, par les spécialités à base de fluorure de sodium utilisées en TEP.

Le besoin diagnostique dans la localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré et la caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, est couvert d'une part par l'IRM abdominopelvienne et d'autre part par les spécialités à base de fludésoxyglucose utilisées en TEP.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Cancer de la prostate :

Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CISNAF (fluorure de sodium) <i>Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL</i>	Recherche des métastases osseuses dans les cancers prostatiques, sein et poumon	22/09/2010	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à la scintigraphie au technétium dans la détection des métastases osseuse des cancers du poumon, de la prostate et du sein	Oui
IASOFLU (fluorure de sodium) <i>Laboratoire IASON GMBH</i>	- Détection et localisation des métastases osseuses dans cancers prouvés, - Diagnostic de douleur dorsolombaire - Détection lésions osseuses chez l'enfant maltraité	9/03/2011	Important dans l'indication « détection et localisation des métastases osseuses » et insuffisant dans les autres indications	ASMR V par rapport à CISNAF dans ses indications.	Oui
NaF METATRACE (fluorure de sodium) <i>Laboratoire PETNET SOLUTIONS</i>	- Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte - Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ; - Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance.	11/06/2014	Important dans l'indication « détection et localisation des métastases osseuses » et insuffisant dans les autres indications	ASMR V par rapport à CISNAF ou IASOFLU dans la détection et la localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte	Oui

6.1.2 Carcinome hépatocellulaire :

- Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.
- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FLUCIS (fludésoxy-glucose) <i>Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL</i>	Oncologie : Chez les patients soumis à des examens de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée. <i>Parmi l'ensemble des indications :</i> Diagnostic • Détection d'un cancer primitif d'origine inconnue, révélé par exemple par une adénopathie cervicale, une métastase hépatique ou osseuse,	07/07/1999 26/11/2003	Important	ASMR I	Oui
Fludésoxy-glucose-(¹⁸ F) <i>Laboratoire IBA PHARMA</i>	Idem	16/07/2003	Important	ASMR V Absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à fludésoxyglucose (¹⁸ F) (250 MBq/ml) solution injectable – FLUCIS.	Oui
GLUCO-TEP (fludésoxyglucose-(¹⁸ F)) <i>Laboratoire CYCLOPHARMA</i>	Idem	16/07/2003	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à fludésoxyglucose (¹⁸ F) (250 MBq/ml) solution injectable – FLUCIS.	Oui

GLUSCAN (Fludésoxy-glucose (^{18}F)) <i>Laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS</i>	Idem	21/09/2005	Important	En l'absence de données comparatives, GLUSCAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres fludésoxyglucoses.	Oui
METATRACE FDG (Fludésoxy-glucose (^{18}F)) <i>Laboratoire PETNET</i>	Idem	06/04/2011	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de 18F-fludésoxyglucose	Oui

06.2 Autres technologies de santé

La scintigraphie au technétium représente une alternative dans la détection des métastases osseuse du cancer de la prostate.
L'IRM abdominopelvienne représente une alternative pour la détection de nodules de CHC supplémentaires.

► Conclusion

Les spécialités à base de fluorure de sodium représentent les comparateurs les plus pertinents dans la détection des métastases osseuse du cancer de la prostate.

La TEP/TDM au FDG n'est pas indiquée exactement dans la même indication que la TEP/TDM à la fluorocholine (carcinome hépatocellulaire peu différencié versus carcinome hépatocellulaire bien différencié), il s'agit du comparateur le plus proche en termes de classe médicamenteuse, néanmoins l'IRM abdominopelvienne est l'examen comparateur le plus pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui (25.08.2011)	Indications = RCP France Prise en charge à l'hôpital
Belgique	Oui (08.07.2013)	
Bulgarie	Oui (20.09.2012)	
République Tchèque	Oui (14.11.2012)	
Allemagne	Oui (19.07.2011)	
Estonie	Oui (29.08.2012)	
Lituanie	Oui (17.12.2012)	
Luxembourg	Oui (01.08.2013)	
Malte	Oui (26.04.2013)	
Pologne	Oui (31.07.2012)	
Roumanie	Oui (17.10.2012)	
Slovénie	Oui (11.07.2012)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- une étude, ayant comparé les performances diagnostiques de la fluorocholine (FCH, *IASOCHOLINE*) à celles du fluorure de sodium (NaF) utilisés en TEP/TDM dans la détection des métastases osseuses chez les patients atteints d'un cancer de la prostate : étude Linz1¹,
- une étude, ayant comparé les performances diagnostiques de la fluorocholine (FCH, *IASOCHOLINE*) à celles du fludésoxyglucose (FDG) utilisés en TEP/TDM dans la caractérisation des nodules hépatiques suspects détectés par un des examens d'imagerie standards (échographie, IRM, scanner hélicoïdal, angiographie), chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique : étude CH03 - foie²,
- une revue de la littérature et a présenté 13 études publiées.

8.1.1 Cancer de la prostate : Etude Linz1¹

Il s'agit d'une étude de phase III, croisée, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes de spécificité, sans perte de sensibilité, de l'utilisation de la fluorocholine (FCH, *IASOCHOLINE*) versus fluorure de sodium (NaF) en TEP/TDM, dans la détection des métastases osseuses, chez 40 patients ayant un cancer de la prostate confirmé par biopsie et se plaignant de douleurs ostéo-articulaires.

Le diagnostic standard de référence était posé par un consensus commun de cliniciens, impliquant un urologue et un spécialiste de l'imagerie osseuse ayant accès à toutes les informations du dossier patient sur les 6 mois de suivi prévus par l'étude, à savoir le taux de PSA, les examens cliniques, les imageries complémentaires (scanner et IRM) à l'exception des images des TEP/TDM.

Schéma diagnostique

Parmi les patients inclus et analysés dans l'essai, 36 ont reçu la fluorocholine (FCH, *IASOCHOLINE*) en produit de contraste pour le premier examen par TEP/TDM puis le fluorure de sodium (NaF) pour le second examen par TEP/TDM avec un délai médian de 2 jours entre chaque examen. Les 4 autres patients ont reçu les deux mêmes produits de contraste dans l'ordre inverse, avec un délai médian de 9 jours entre chaque examen.

Les premières et secondes procédures de TEP/TDM devaient être séparées par un intervalle maximal de 14 jours (afin de minimiser le risque de progression de la maladie et ainsi éviter tout biais de progression). Au total 4 violations au protocole ont été déclarées, avec des intervalles de 16, 32, 62 et 76 jours entre chaque TEP/TDM. Les investigateurs ont néanmoins maintenu l'inclusion de ces 4 patients en l'absence de variation de leur taux de PSA et de signes cliniques d'évolution de la maladie.

Les patients ont reçu une perfusion IV d'une activité de 4 MBq/kg pour chacun des deux produits radiopharmaceutiques.

La lecture des images TEP/TDM a été faite en aveugle, séparément par deux lecteurs indépendants. L'ordre de lecture des images a été établi par une randomisation. Deux semaines devaient être respectées entre les deux lectures. En cas de résultats discordants entre les deux

¹ Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:448-57.

² Talbot JN1, Fartoux L, Balogova S et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med* 2010;51:1699-706.

lecteurs, ceux-ci se réunissaient, une relecture était réalisée et un consensus commun était trouvé entre les deux lecteurs.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- hommes >18 ans,
- suspicion de localisations osseuses d'un cancer de la prostate prouvé par biopsie,
- TEP/TDM au NaF disponible et pratiquée dans un intervalle maximal de 14 jours post-TEP/TDM à la FCH.

Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal était la spécificité de la TEP/TDM pour la détection des métastases osseuses chez les patients atteints du cancer de la prostate, c'est-à-dire la capacité du test à correctement diagnostiquer les patients n'ayant pas de métastases osseuses.

Pour rappel : **Spécificité = $VN / (VN + FP)$** *

*VN= vrais négatifs, FP= faux positifs

Critères de jugements secondaires

Sensibilité (= $VP / (VP + FN)$) respective des deux TEP/TDM pratiquées,

Analyse statistique

Un nombre de 42 patients inclus était nécessaire pour atteindre une puissance de 90% en test bilatéral et un seuil de significativité de 0,05 selon les hypothèses suivantes :

Afin de réduire le poids des patients ayant un grand nombre de métastases, 9 sites de métastases ont été déterminés sur le squelette, valable pour chaque patient.

Les valeurs de la spécificité de la FCH et du NaF (0.99 et 0.93) au niveau du site ont été obtenues lors d'une étude en ouvert précédemment réalisée³. Prenant en compte le fait que certains patients seront sans métastase et d'autres auront 1 à 9 sites métastatiques, une hypothèse raisonnable était d'estimer une moyenne de 6 sites sur 9 sans cancer par patient. Cela conduisait à un nombre minimal de 37 patients évaluable. Il a donc été prévu d'inclure 42 patients en tenant compte pourcentage de 15% d'interruptions de l'essai.

L'hypothèse du pourcentage de paires discordantes entre les deux lectures n'a pas été précisée.

Une analyse en sous-groupes, selon le statut du patient (diagnostic initial ou rechute post-thérapeutique) était prévue au protocole. Néanmoins le plan d'analyse statistique ne décrit pas les hypothèses émises, ni le calcul du nombre de patients nécessaires pour cette analyse en sous-groupes.

Résultats :

Entre octobre 2003 et décembre 2009, 42 patients ont été inclus et parmi ceux-ci, 40 ont reçu au moins une dose de chaque produit radiopharmaceutique.

L'âge moyen des patients était de 66 ans, 17 patients étaient naïfs de traitement et 23 étaient suspectés de rechute ou de progression post-thérapeutique.

Les résultats sont issus d'une analyse statistique appariée : comparaison des performances diagnostiques par patient et par site lésionnel.

La présence de métastases osseuses a été diagnostiquée (diagnostic standard de référence) chez 22 patients. Parmi les 198 sites potentiellement lésionnels de ses 22 patients, 68 sites ont été diagnostiqués comme présentant une lésion métastatique.

³ Beheshti M, Vali R, Waldenberger P et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1766-74.

Tableau 1 : Analyse dans la population totale de l'étude

	Performances diagnostiques au niveau du patient (n=40)	Performances diagnostiques au niveau des sites lésionnels (n=360)
Spécificité (FCH versus NaF)	89% vs 83% p>0,9	96% vs 94% P=0,4
Sensibilité (FCH versus NaF)	91% vs 91% p>0,9	90% vs 87% P=0,8

Tableau 2 : Analyse en sous-groupes

Patients naïfs de traitement		
	Performances diagnostiques au niveau du patient (n=18)	Performances diagnostiques au niveau des sites lésionnels (n=162)
Spécificité (FCH versus NaF)	89% vs 78% p>0,9	96% vs 99% P=0,3
Sensibilité (FCH versus NaF)	88% vs 88% -	91% vs 81% P=0,5
Patients suspectés de rechute ou de progression post-thérapeutique		
	Performances diagnostiques au niveau du patient (n=22)	Performances diagnostiques au niveau des sites lésionnels (n=198)
Spécificité (FCH versus NaF)	89% vs 89% -	96% vs 91% P=0,02
Sensibilité (FCH versus NaF)	93% vs 93% p>0,9	89% vs 89% p>0,9

Au total, la spécificité (critère de jugement principal) de la TEP/TDM pour la détection des métastases osseuses dans le cancer de la prostate a été supérieure pour IASOCHOLINE (96%) par rapport au fluorure de sodium (91%), (p=0,02) uniquement au niveau des sites lésionnels et dans le sous-groupe de patients (n=22) suspectés de rechute ou de progression post-traitement.

Cette étude présente certaines limites :

- La concordance des résultats entre lecteurs est prouvée par le coefficient Kappa > 0,7 (reproductibilité de l'examen d'un lecteur à l'autre), néanmoins un biais d'indépendance des lecteurs apparaît : en cas de résultat discordant entre les deux lecteurs, une relecture était réalisée et un consensus commun était trouvé entre les deux lecteurs, il aurait été préférable de décrire les performances diagnostiques (Sp et Se) pour chacun des deux lecteurs, et non des performances diagnostiques communes.
- les valeurs prédictives positives et négatives des examens n'ont pas été fournies,
- un faible nombre de patients inclus,
- le plan d'analyse statistique n'a pas été détaillé pour l'analyse en sous-groupes.

Par ailleurs, le rapport d'étude clinique n'a pas été fourni par le laboratoire. L'évaluation de cette étude porte sur la publication qui en découle.

Enfin et à titre informatif, le choix de la spécificité comme critère de jugement principal et non de la sensibilité s'explique pour la raison suivante : l'objectif est d'obtenir une spécificité proche de 100% (le seuil diagnostique est fixé afin d'éliminer les faux positifs au profit des vrais positifs) de manière à éviter qu'un patient ne puisse pas bénéficier d'une chirurgie ou d'une hormonothérapie alors qu'en réalité celui-ci n'a pas de métastases osseuses et a uniquement une atteinte locale. On évite ici la perte de chance pour le patient et on s'assure ainsi que tout patient diagnostiqué comme positif a réellement des métastases osseuses.

8.1.2 Etude CH03 : foie²

Il s'agit d'une étude de phase III, croisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes de sensibilité, de l'utilisation de la fluorocholine (FCH, IASOCHOLINE) versus fludésoxyglucose (FDG) en TEP/TDM, dans la caractérisation des nodules hépatiques suspects détectés par un des examens d'imagerie standards (échographie, IRM, scanner hélicoïdal, angiographie), chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

La lecture des images a été faite en double aveugle par deux lecteurs (médecins nucléaires) indépendants.

Le diagnostic standard de référence était posé après biopsie ou selon les critères de Barcelone⁴ par un hépatologue indépendant (n'ayant pas participé au recrutement et n'ayant pas accès aux images des TEP/TDM) au niveau du patient et au niveau des sites lésionnels.

Schéma diagnostique

Les patients inclus dans l'essai ont été randomisés en deux groupes avant tout examen par TEP/TDM afin de déterminer l'ordre des examens. Au total, 59 patients ont reçu les deux produits radiopharmaceutiques, 31 patients ont reçu la fluorocholine en premier puis le FDG en second avec un délai de 1 à 24 jours entre chaque examen. Les 28 autres patients ont reçu les deux mêmes produits radiopharmaceutiques dans l'ordre inverse, avec un délai de 1 à 28 jours entre chaque examen. Au total, il y a eu 3 violations au protocole avec dépassement des 14 jours prévus entre les deux TEP/TDM, qui n'ont pas entraîné l'interruption d'essai des patients concernés.

Les patients ont reçu une perfusion IV d'une activité de 4 MBq/kg pour la FCH et de 5 MBq/kg pour le FDG.

La lecture des images TEP/TDM a été faite en aveugle, séparément par deux lecteurs indépendants. L'ordre de lecture des images a été établi par une randomisation. Un mois devait être respecté entre les deux lectures.

Le diagnostic était posé par patient et par site lésionnel (avec un maximum de 6 sites lésionnels par patient : 3 par hémisphère hépatique).

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- Karnofsky > 40%,
- patient atteint d'une cirrhose ou d'une hépatopathie chronique prouvée,
- TEP/TDM au FDG disponible et pratiquée dans un intervalle maximal de 14 jours avec la TEP/TDM à la FCH,
- détection d'un ou plusieurs nodule(s) hépatique(s) par un des 4 examens d'imagerie standards (échographie, IRM, scanner hélicoïdal, angiographie).

⁴ **BCLC = Barcelona Clinic liver cancer**

Stade		Performance status (OMS)	Morphologie tumorale	Fonction hépatique
Stades précoces	A1	0	Unique, <5 cm	Pas d'HTP*, Bilirubinémie N
	A2	0	Unique, <5 cm	HTP*, Bilirubinémie N
	A3	0	Unique, <5 cm	HTP*, Hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, <3 cm	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaire	Child-Pugh A-B
Stade avancé	C	1-2	Invasion vasculaire, métastases	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	3-4	Indifférente	Child-Pugh C

*HTP = hypertension portale

Stades A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :

- Femme enceinte,
- patient atteint d'un autre cancer actif,
- patient traité pour une transplantation hépatique (car biopsie contre-indiquée).

Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal était la sensibilité de la TEP/TDM pour la détection des carcinomes hépatocellulaires chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

Pour rappel : **Sensibilité = $VP / (VP + FN)$** *

*VP= vrai positifs, FN= faux négatifs

Critères secondaires de jugement

- autres paramètres de performances diagnostiques : Spécificité, valeurs prédictives positive et négative (VPP et VPN),
- reproductibilité : niveau de concordance inter-lecteurs (coefficient Kappa),
- évaluation de la modification de la prise en charge du patient post-TEP/TDM,
- tolérance.

Analyse statistique

Un nombre de 34 patients inclus et atteints d'un CHC était nécessaire pour montrer une différence significative de 35 % entre la sensibilité de la FCH et celle du FDG avec une puissance de 90% en test bilatéral et un seuil de significativité de 0,05 selon les hypothèses suivantes :

Il a été prévu d'inclure 70 patients en tenant compte du pourcentage de 20% d'interruptions de l'essai et de 40% de patients finalement non atteints de CHC.

L'arrêt des inclusions a eu lieu une fois prouvé que 34 des patients déjà inclus étaient effectivement atteints de CHC.

Résultats :

Entre octobre 2005 et décembre 2009, 81 patients ont été inclus pour la caractérisation d'un nodule hépatique et la stadification en cas de positivité et parmi ceux-ci, 59 ont reçu au moins une dose de chaque produit radiopharmaceutique et avait un diagnostic de référence disponible.

L'âge moyen des patients évaluable, était de 56,3 ans, 40/59 patients (68%) étaient des hommes.

Critère de jugement principal

En termes de diagnostic par patient : la sensibilité de la TEP/TDM n'a pas été supérieure pour la fluorocholine (FCH) versus fludésoxyglucose (FDG) (88% (30/34 patients diagnostiqués VP) versus 68% (23/34), $p=0,07$).

En termes de diagnostic par site lésionnel : parmi les 122 sites évalués histologiquement, 113 étaient des lésions hépatiques, parmi celles-ci 82 étaient d'origine maligne et enfin 69 provenaient d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un cholangiocarcinome.

La sensibilité de la TEP/TDM a été supérieure pour la fluorocholine versus fludésoxyglucose (84% (58/69 diagnostiqués VP) versus 67% (46/69), $p=0,01$).

Critères de jugement secondaires

En termes de diagnostic par patient :

- La spécificité de la TEP/TDM a été supérieure pour le FDG versus FCH (36% versus 68%, $p<0,008$).
- La valeur prédictive positive de la TEP/TDM a été de 65% pour l'utilisation de FCH versus 74% pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- La valeur prédictive négative de la TEP/TDM a été de 69% pour l'utilisation de FCH versus 61% pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- le niveau de concordance inter-lecteurs (fiabilité/reproductibilité du test), estimé par le coefficient Kappa a été de 0,76 pour la FCH versus 0,88 pour le FDG (niveau de concordance considéré comme bon quand kappa compris entre 0,61 et 0,80 en général).

En termes de diagnostic par site lésionnel :

- La spécificité de la TEP/TDM a été supérieure pour le FDG versus FCH (71% versus 48%, $p=0,01$).
- La valeur prédictive positive de la TEP/TDM a été de 72% pour l'utilisation de FCH versus 78% pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- La valeur prédictive négative de la TEP/TDM a été de 66% pour l'utilisation de FCH versus 57% pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).
- le niveau de concordance inter-lecteurs (fiabilité/reproductibilité du test), estimé par le coefficient Kappa a été de 0,71 pour la FCH versus 0,88 pour le FDG.

Plusieurs analyses en sous-groupes ont été réalisées mais celles-ci ne seront pas présentées en raison du très faible nombre patients dans chaque sous-groupe d'une part et de l'absence de description de ces analyses dans le plan d'analyse statistique.

8.1.3 Données issues de la littérature

Cancer de la prostate

Pour rappel, l'indication de IASOCHOLINE dans le diagnostic du cancer de la prostate est la suivante : « Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque. »

Le laboratoire a fourni 11 études issues de la littérature.

L'étude Beheshti et al³, (n=38) dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à la TEP au fluorure de sodium, en termes de détection et de localisation des métastases osseuses chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique. La fluorocholine en TEP mammaire a été supérieure dans la détection des métastases osseuses en termes de spécificité (Sp) au fluorure de sodium ; 99% versus 93% ($p=0,01$), il n'est pas apparu de différence significative en termes de sensibilité (Se), 74% versus 81% ($p=0,12$). Néanmoins cette étude n'a pas inclus de patients non métastatiques.

L'étude Beheshti et al⁵, étude non comparative (n=70), dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine en termes de détection des métastases osseuses chez les patients ayant un cancer de la prostate. La sensibilité et la spécificité de l'utilisation d'une TEP à la fluorocholine en termes de détection des métastases osseuses ont été respectivement de 79% et 97%.

L'étude Beheshti et al⁶, étude non comparative (n=130), dont l'objectif était de déterminer le stade d'évolution du cancer dans le cadre du bilan préopératoire par une TEP à la fluorocholine chez les patients ayant un cancer de la prostate et classés à risque intermédiaire ou à haut risque de cancer extra-capsulaire. Les critères de performances diagnostiques en termes de détection des métastases ganglionnaires pelviennes : Se, Sp, VPP, VPN ont été respectivement de 45%, 96%, 82% et 83% pour la population totale de l'étude et de 66%, 96%, 82% et 92% pour les patients ayant des métastases ≥ 5 mm de diamètre. Malheureusement, ces valeurs n'ont pas été fournies en termes de détection des métastases osseuses (indication de l'AMM).

L'étude McCarthy et al⁷, dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à deux examens d'imagerie standardisés (scanner abdomino-pelvien pour les lésions tissulaires et scanner osseux pour les lésions osseuses) en termes de détection

⁵ Beheshti M, Vali R, Waldenberger P. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2010;12:98-107.

⁶ Beheshti M, Imamovic L, Broinger G et al., 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925-33.

⁷ McCarthy M, Siew T, Campbell A et al. 18F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:14-22.

des métastases chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie. En cas de résultats discordants sur les lésions osseuses au premier examen, un suivi par scintigraphie osseuse était réalisé tous les 6 mois sur une période de deux ans afin d'observer toute augmentation de l'intensité ou de la taille de la lésion source de discordance. Au total, concernant la détection des métastases osseuses, la sensibilité et la spécificité de la TEP à la fluorocholine ont été respectivement de 96% (IC95% = [91;97]) et de 100% (IC95% = [80;100]).

L'étude de Poulsen et al⁸, (n=50) dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à une scintigraphie osseuse au Technétium-99m et une TEP au fluorure de sodium en termes de détection des métastases de la colonne vertébrale chez les patients ayant un cancer de la prostate confirmé par biopsie et encore non traité par hormonothérapie. L'examen de référence était l'IRM.

Pour chaque examen, les performances diagnostiques ont été les suivantes :

Scintigraphie osseuse au Technétium-99m

- Sensibilité (Se) = 50,8% (IC95% = [37,8 ;63,8])
- Spécificité (Sp) = 82,2% (IC95% = [73,8 ;90,6])
- Valeur prédictive positive (VPP) = 86,4% (IC95% = [76,2 ;96,6])
- Valeur prédictive négative (VPN) = 42,9% (IC95% = [29,7 ;56,2])

TEP au fluorure de sodium

- Se = 93,1% (IC95% = [89,0 ;97,3])
- Sp = 54,0% (IC95% = [37,1 ;70,9])
- VPP = 81,8% (IC95% = [71,2 ;92,5])
- VPN = 77,9% (IC95% = [66,2 ;89,5])

TEP à la fluorocholine

- Se = 84,7% (IC95% = [74,7 ;94,6])
- Sp = 91,1% (IC95% = [83,5 ;98,6])
- VPP = 95,0% (IC95% = [90,6 ;99,4])
- VPN = 74,9% (IC95% = [60,3 ;89,4])

En termes de performances diagnostiques, la TEP à la fluorocholine apparaît comme l'examen présentant les meilleures performances diagnostiques globales, et présente une supériorité significative en termes de spécificité par rapport aux deux autres examens.

L'étude Beheshti et al⁹, dont l'objectif était d'évaluer l'influence de 2 facteurs à savoir l'hormonothérapie par privation androgénique et le taux de PSA, sur l'absorption de la fluorocholine et leurs conséquences en termes diagnostique. Les auteurs ont conclu que la sensibilité de l'examen augmente de manière croissante avec le Taux de PSA mesurée (Se = 77,5% pour un niveau de PSA > 0,5 ng/ml, Se = 85,2% si PSA > 2,0 ng/ml et Se = 92,8% si PSA > 4,0 ng/ml). L'influence de l'hormonothérapie n'a pas été clairement précisée car celle-ci varie de manière opposée selon les publications.

L'objectif principal de l'étude Cimitan et al¹⁰, n'était pas d'obtenir les critères de performance diagnostique du test mais d'évaluer son utilité clinique à savoir l'impact de l'examen sur le devenir clinique des patients (pronostic et prise en charge). Ceci représente néanmoins un critère important dans l'évaluation de l'apport d'un test diagnostique. Les auteurs ont conclu que cette technique présente un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients uniquement lorsque PSA > 4 ng/ml et celle-ci a permis de confirmer l'absence de métastases (tous sites confondus) dans cette sous-population de patients lorsqu'un traitement local de récupération était envisagé.

⁸ Poulsen MH, Petersen H, Højlund-Carlsen PF. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F] NaF PET/CT. BJU Int. 2014;114:818-23.

⁹ Beheshti M, Haim S, Zakavi R et al. Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. J Nucl Med. 2013;54:833-40.

¹⁰ Cimitan M, Bortolus R, Morassut S et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33:1387-98.

L'objectif principal des études Husarik et al¹¹, Igerc et al¹², Beauregard et al¹³, Poulsen et al¹⁴, ne permettait pas d'obtenir des données de performances diagnostiques dans l'indication de l'AMM et n'ont donc pas été retenues.

Cancer hépatocellulaire

Pour rappel, l'indication de IASOCHOLINE dans le diagnostic du cancer hépatocellulaire (CHC) est la suivante : «- Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.

- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu. »

Le laboratoire a fourni 2 études issues de la littérature.

L'étude Bieze et al¹⁵, (n=38) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de performances diagnostiques de l'utilisation de la TEP à la fluorocholine dans la détection des lésions intrahépatiques d'un CHC et le bilan d'extension. Au total 29 patients atteints d'un CHC et présentant au moins une lésion > 1 cm ont été inclus. Au total 48/53 lésions avérées ont été détectées (Se = 88%), et des lésions supplémentaires intra et extra-hépatiques ont été découvertes chez 17/29 patients par rapport à l'imagerie standard réalisés lors du diagnostic, ce qui a conduit au total à une modification de la prise en charge thérapeutique chez 15 patients.

L'objectif principal de l'étude Fartoux et al¹⁶, ne permettait pas d'obtenir des données de performances diagnostiques dans les indications de l'AMM et n'a donc pas été retenue.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études Cliniques

Aucune donnée de tolérance n'a été fournie dans l'étude Linz1¹.

Dans l'étude CH03 (foie)², les patients quittaient le service une heure après la fin de l'examen et devaient téléphoner en cas de survenue d'un événement indésirable. Aucun appel n'a été reçu au cours de l'étude. Par ailleurs les paramètres vitaux ont été mesurés au cours de l'examen pour 28 patients, aucun signal cardiaque n'a été émis en termes de fréquence cardiaque, de pression artérielle systolique et de pression artérielle diastolique.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance des six derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 02/04/2010 au 15/03/2014.

L'exposition au chlorure de fluorocholine sur cette période a été estimée à 27 093 patients dans le monde.

¹¹ Husarik DB, Miralbell R, Dubs M et al. Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:253-63.

¹² Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ et al. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:976-83.

¹³ Beauregard JM, Williams SG, Degrad TR. Pilot comparison of F-fluorocholine and F-fluorodeoxyglucose PET/CT with conventional imaging in prostate cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 2010;54:325-32.

¹⁴ Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. BJU Int 2012;110:1666-71.

¹⁵ Bieze M, Klümpen HJ, Verheij J et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. Hepatology 2014;59:996-1006.

¹⁶ Fartoux L, Balogova S, Nataf V et al. A pilot comparison of 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorocholine PET/CT to predict early recurrence of unifocal hepatocellular carcinoma after surgical resection. Nucl Med Commun 2012;33:757-65.

Aucun événement indésirable ni aucun signal particulier de tolérance n'a été déclaré.

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude de phase III, croisée, en ouvert, réalisée chez 40 patients ayant un cancer de la prostate confirmé par biopsie et se plaignant de douleurs ostéo-articulaires, la spécificité (critère de jugement principal) de la TEP/TDM pour la détection des métastases osseuses a été supérieure pour IASOCHOLINE (96%) par rapport au fluorure de sodium (91%), ($p=0,02$) uniquement en termes de détection par site lésionnel et dans le sous-groupe de patients ($n=22$) suspectés de rechute ou de progression post-traitement.

Cette analyse présente plusieurs faiblesses statistiques et méthodologiques qui doivent être soulignées : le faible nombre de patients inclus, les valeurs prédictives positive et négative des examens non fournies, de même que les rapports de vraisemblance positifs et négatifs (paramètres quantifiant l'apport du test lors de son utilisation en clinique, ils représentent le rapport entre la probabilité d'avoir un résultat donné du test chez les sujets ayant une métastase osseuse et chez les sujets n'en ayant pas), l'absence de description des analyses en sous-groupes dans le plan d'analyse statistiques.

Les trois avantages relevés par les experts en pratique clinique ont été les suivants :

- tout d'abord, la TEP à la 18F-fluorocholine est l'examen le plus performant dans la recherche de métastases osseuses de cancer de la prostate chez les patients à haut risque métastatique, en rechute en particulier, notamment du fait de sa meilleure spécificité et d'une sensibilité au moins équivalente aux autres examens.
- la TEP à la 18F-Fluorocholine permet un balayage corps entier et présente donc le double avantage d'être performant dans la recherche de localisations osseuses et de permettre, lors d'un même examen, de rechercher des récidives dans la loge prostatique et les aires ganglionnaires même si dans ces deux derniers cas la sensibilité est inférieure, avec toutefois une très bonne spécificité et VPP.
- enfin, toute technique d'imagerie diagnostique (non interventionnelle) ne peut avoir d'impact sur la morbidité et la mortalité d'une affection que par l'intermédiaire des modifications de prise en charge qu'il provoque. A ce titre, l'impact sur la modification de la prise en charge thérapeutique est établi dans près d'un cas sur deux dans cette indication. Ainsi, la découverte de métastases osseuses va modifier les champs de radiothérapie en ciblant plus spécifiquement les métastases lorsque celles-ci sont peu nombreuses. A l'inverse on pourra renoncer à la radiothérapie lorsqu'il existe une ostéose diffuse. De plus le recours au traitement hormonal peut être influencé par la découverte ou non de métastases osseuses.

Dans une étude de phase III, croisée, en ouvert réalisée chez 34 patients adultes ayant un carcinome hépatocellulaire confirmé par biopsie ou selon les critères de Barcelone⁴, la sensibilité de la TEP/TDM en termes de diagnostic par site lésionnel a été supérieure pour la fluorocholine versus fludésoxyglucose (84% (58/69 diagnostiqués vrais positifs) versus 67% (46/69), $p=0,01$).

La sensibilité de la TEP/TDM en termes de diagnostic par patient n'a pas été supérieure pour la fluorocholine (FCH) versus fludésoxyglucose (FDG) (88% (30/34 diagnostiqués VP) versus 68% (23/34), $p=0,07$).

En termes de tolérance, Aucun événement indésirable particulier n'a été décrit dans les études ou dans le rapport PSUR fourni par le laboratoire et couvrant la période du 02/04/2010 au 15/03/2014.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Cancer de la prostate^{17, 18}

Le cancer de la prostate est en général cliniquement asymptomatique.

Il est le plus souvent découvert devant :

- une élévation de la valeur du PSA sérique total,
- une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal,
- un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement chirurgical d'un obstacle prostatique.

Plus rarement, il peut être découvert au décours d'une infection de l'appareil urinaire, d'une hématurie, d'une rétention chronique ou aiguë d'urine, de lombalgies ou de douleurs osseuses¹⁷.

La confirmation du diagnostic de cancer de la prostate est faite par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale.

L'indication de la biopsie prostatique est posée au cas par cas, par l'urologue en lien avec le médecin traitant et après discussion avec le patient¹⁷.

Le bilan d'extension permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance.

Il ne doit pas être réalisé à titre systématique ; il est réservé aux patients considérés les plus à risque d'extension (selon la classification de D'Amico). Pour le bilan d'extension, l'indication d'une imagerie complémentaire et le cas échéant le choix des examens relèvent de l'équipe de soins spécialisée (urologue, oncologue médical, radiothérapeute, radiologue).

Peuvent alors être discutées :

- une IRM pelvi-prostatique et/ou,
- une TDM abdomino-pelvienne pour les tumeurs localement évoluées et/ou,
- une scintigraphie osseuse, ou plus rarement une IRM du corps entier pour les explorations osseuses¹⁷.

Pour les tumeurs localisées (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'autre organe), la classification de D'Amico distingue 3 niveaux de risque de récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local (**Tableau 1**)¹⁷.

Tableau 1 - Cancers de la prostate localisés : risque de récurrence biochimique (classification de D'Amico)

	Faible risque (a)	Risque intermédiaire	Haut risque (b)
Stade clinique (TNM)	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/ml)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

(a) Un faible risque implique la totalité des critères.

(b) Un seul critère présent suffit pour considérer le risque élevé

Rappel de la classification TNM pour les tumeurs localisées :

- T2a : tumeur limitée à la moitié d'un lobe ou moins,
- T2b : tumeur de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe,
- T2c : atteinte des 2 lobes,
- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'un autre organe).

¹⁷ HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer de la prostate. Janvier 2012.

¹⁸ Guide bon usage des examens d'imagerie médicale. Disponible en ligne : [URL] : <http://gbu.radiologie.fr/>

Le choix du bilan d'extension se fait selon un référentiel de pratiques. Pour la recherche de métastases osseuses, la scintigraphie osseuse est la technique actuellement la plus répandue ; elle peut être remplacée par le TEP du squelette au fluorure (18F).

La TEP/TDM à la choline ou son analogue fluoré a sa place dans le bilan d'extension ganglionnaire et osseuse des adénocarcinomes à haut risque métastatique. La TEP/TDM du squelette est plus performante que la scintigraphie. Lorsque ces examens sont disponibles, le choix entre scintigraphie du squelette, TEP/TDM du squelette et TEP/TDM à la choline est à discuter avec le médecin nucléaire.

La TEP/TDM à la choline ou son analogue fluoré a sa place dans la récurrence occulte (augmentation inexpliquée de la concentration de PSA) ou la restadification d'une récurrence connue¹⁸.

Ainsi, et en accord avec les experts, la TEP à la fluorocholine paraît se positionner principalement dans la détection des métastases osseuses lors des récurrences biologiques du cancer de la prostate chez les patients à hauts risques métastatiques.

Carcinome hépatocellulaire^{19, 20}

Parmi les objectifs du bilan initial :

Confirmer toute suspicion diagnostique et préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur.

Recueillir, pour guider la décision thérapeutique :

- les éléments nécessaires pour la classification du cancer selon son stade et les autres critères pronostiques ;
- les éventuelles comorbidités du patient et contre-indications à certains traitements ;

Imagerie

• Échographie abdominale

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué lors d'une échographie réalisée dans le cadre de la surveillance d'une hépatopathie chronique.

En dehors de cette situation, l'échographie est demandée devant une suspicion clinique de CHC.

En cas de suspicion forte associée à une échographie normale, le diagnostic ne doit pas être éliminé. Une imagerie de deuxième intention doit alors être réalisée. Une image douteuse à l'échographie requiert également une imagerie de deuxième intention¹⁹.

• Imagerie de deuxième intention : imagerie en coupes avec injection de produit de contraste

En l'absence de contre-indication, la TDM thoraco-abdominopelvienne avec temps artériel, portal et tardif après injection de produit de contraste iodé est indispensable.

La TDM permettra également une évaluation de l'extension à distance (ganglion, os, poumon, surrénales, péritoine).

La TDM et l'IRM hépatique sont habituellement complémentaires pour le diagnostic. Elles permettent toutes les deux d'une part de caractériser la lésion et d'autre part de préciser son extension locorégionale (notamment la présence d'une thrombose portale, de lésions satellites). L'IRM est plus spécifique que la TDM pour différencier les nodules cancéreux des lésions bénignes ou précancéreuses. Elle est donc réalisée en cas de nodule non caractérisé par la TDM ou de forte suspicion clinico-biologique de CHC sans lésion à la TDM¹⁹.

Par ailleurs, ces recommandations sont retrouvées dans le Thésaurus national de cancérologie digestive : le diagnostic de CHC est habituellement envisagé après la découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée. La caractérisation du ou des nodule(s) repose sur l'examen de leur vascularisation. Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale sont les deux examens de référence²⁰.

Enfin, selon le guide national de bon usage des examens d'imagerie médicale, l'IRM abdominopelvienne est l'examen le plus performant pour la détection de nodules de CHC supplémentaires.

La TEP est indiquée seulement dans certains cas particuliers : en cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié, la TEP/TDM à la choline pour le bilan d'extension des lésions intrahépatiques et la détection des métastases extra-hépatiques.

TEP/TDM au FDG en cas de carcinome hépatocellulaire peu différencié, avant greffe ou pour la valeur pronostique¹⁸.

En raison de la faible quantité de données d'efficacité fournie par le laboratoire, du faible niveau de preuve de ces données et en accord avec les experts selon lesquels la TEP à la fluorocholine est rarement pratiquée dans le contexte des cancers hépatocellulaires, la place de cet examen dans la stratégie diagnostique du carcinome hépatocellulaire ne peut être définie.

¹⁹ HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer primitif du foie. Novembre 2010.

²⁰ Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 7 : Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 9 mai 2014. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.tnacd.org/>

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Dans le diagnostic du cancer de la prostate :

► Le caractère de gravité de l'affection n'est connu qu'au terme de l'exploration par TEP/TDM. Les résultats conditionnent le devenir clinique des patients (pronostic et prise en charge thérapeutique).

► Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

► Il n'existe pas d'autre produit radiopharmaceutique à base de fluorocholine mais il existe des alternatives diagnostiques.

► La TEP à la fluorocholine est un examen de deuxième intention dans cette indication et paraît se positionner principalement chez les patients à haut risque métastatique dans la détection des récidives biologiques.

► Intérêt de santé publique :

Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués en cancérologie dans la recherche de métastases et dans la surveillance des patients, notamment en cas de cancer de la prostate.

Le cancer métastatique est une maladie dont le poids sur la santé publique est majeur. Le poids représenté par le cancer de la prostate est important (environ 380 000 DALYs Zone Euro A, 2004).

L'amélioration de la prise en charge du cancer de la prostate (y compris le dépistage de lésions métastatiques osseuses) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019).

Les données des essais cliniques, notamment une étude de phase III croisée, en ouvert versus fluorure de sodium (NaF) montrent une meilleure spécificité de la TEP/TDM avec IASOCHOLINE que sous fluorure de sodium (NaF) mais uniquement dans le sous-groupe de patients en rechute ou en progression et uniquement sur le critère « détection par site lésionnel » (et non par patient). L'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée. Ainsi il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité IASOCHOLINE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IASOCHOLINE 1 GBq/mL, solution injectable est important dans l'indication : « Cancer de la prostate : Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire :

▮ Le caractère de gravité de l'affection n'est connu qu'au terme de l'exploration par TEP/TDM. Les résultats conditionnent le devenir clinique des patients (pronostic et prise en charge thérapeutique).

▮ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est insuffisant par manque de données démonstratives.

▮ Il n'existe pas d'autre produit radiopharmaceutique à base de fluorocholine mais il existe des alternatives diagnostiques.

▮ En raison de la faible quantité de données d'efficacité fournie par le laboratoire, du faible niveau de preuve de ces données et en accord avec les experts selon lesquels la TEP à la fluorocholine est rarement pratiquée dans le contexte des cancers hépatocellulaires, la place de cet examen dans la caractérisation des nodules hépatiques et la stadification d'un cancer hépatocellulaire ne peut être définie.

▮ Intérêt de santé publique : Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués en cancérologie à la fois pour la recherche de métastases et la surveillance des patients ainsi qu'à visée diagnostique notamment en cas de carcinome hépatocellulaire.

Le poids sur la santé publique du cancer hépatique est important (environ 280 000 DALYs Zone Euro A, 2004).

L'amélioration de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (y compris sa détection) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019).

Les données des essais cliniques, notamment une étude de phase III croisée, en ouvert versus fludésoxyglucose (FDH) montrent une meilleure sensibilité de la TEP/TDM avec IASOCHOLINE que sous fludésoxyglucose (FDH) mais uniquement sur le critère « détection par site lésionnel » (et non par patient). L'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée. Ainsi il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité IASOCHOLINE dans cette indication.

Compte tenu du faible nombre d'études présentées et du faible niveau de preuve de ces études, la Commission considère que le service médical rendu par IASOCHOLINE 1 GBq/mL, solution injectable est insuffisant dans l'indication : « Carcinome hépatocellulaire :

- Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.

- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (FDG), caractérisation de nodule(s) hépatique(s) et/ou stadification à la recherche de lésions de carcinome hépatocellulaire avéré ou très probable, lorsque la TEP au FDG n'est pas concluante ou lorsqu'un traitement chirurgical ou une greffe est prévu ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

➤ Cancer de la prostate

IASOCHOLINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de détection des métastases osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

➤ Carcinome hépatocellulaire

Sans objet

010.3 Population cible

Dans le diagnostic du cancer de la prostate :

Selon l'INVS²¹, l'incidence du cancer de la prostate en France en 2012 a été estimée à 56 800 nouveaux cas par an. Par ailleurs, environ 20% des cancers nouvellement diagnostiqués répondent aux critères de tumeurs à haut risque de progression et présentent un risque élevé de récurrence après le traitement initial²². Par conséquent, **11 360 nouveaux patients au maximum**, sont susceptibles de recevoir une TEP à la fluorocholine chaque année. Néanmoins, ce nombre est surestimé dans la mesure où lorsque ces examens sont disponibles, le choix entre scintigraphie du squelette, TEP/TDM du squelette et TEP/TDM à la choline est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire avec le médecin nucléaire.

Dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire :

Sans objet

²¹ <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communique-de-presse/2013/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>

²² Rozet F, Hennequin C, Fromont G et al. High-risk prostate cancer. Review by the Oncology Committee of the French Urology Association. Prog Urol 2011;21:901-8.