

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

**ROTOP-NanoHSA 0,5 mg, trousse pour préparation
radiopharmaceutique**

B/5 Flacons 10 ml (CIP : 34009 586 763 7 6)

Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL

DCI	Nanocolloïdes d'albumine humaine marquée au 99mTc
Code ATC (2014)	V09DB01 (Technétium (99mTc) nanocolloïdes)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après radiomarquage à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (99mTc), les nanoparticules colloïdales d'albumine technétiées sont utilisées pour : Administration sous-cutanée : - Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique. - Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein. »

SMR	Important
ASMR	➤ Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique : En l'état actuel des données, en l'absence de démonstration d'une différence entre ROTOP-nanoHSA et ses comparateurs, ROTOP-nanoHSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NANOCOLL ou NANOCIS. ➤ Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein En l'état actuel des données, en l'absence de démonstration d'une différence entre ROTOP-nanoHSA et son comparateur, ROTOP-nanoHSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NANOCIS.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	28 août 2014 (procédure de reconnaissance mutuelle) ; Une variation (DE/H/3731/001/IB/001) concernant une correction des données de dosimétrie est en cours de finalisation à l'ANSM.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes autorisés Radiopharmaceutiques Médicament réservé à l'usage hospitalier	
Classification ATC	2014 V V09 V09D V09DB V09DB01	Divers Radiopharmaceutiques à usage unique Système hépatique et réticulo-endothélial Technétium (99mTc), particules et colloïdes Technétium (99mTc) nanocolloïdes

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité ROTOP-NanoHSA 0,5 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le ROTOP-NanoHSA, est une suspension de nanoparticules colloïdales d'albumine humaine marquée au technétium. Il s'agit d'un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique.

Son utilisation a pour objectif **l'observation du système lymphatique** ou **la détection et le repérage des ganglions sentinelles** selon son indication.

Après injection sous-cutanée dans le tissu conjonctif, 30 à 40 % des particules colloïdales d'albumine marquées au technétium-99m administrées (d'une taille de moins de 100 nm) sont filtrées dans les capillaires lymphatiques dont la fonction principale est de drainer les protéines du liquide interstitiel vers le sang. Les particules colloïdales d'albumine marquées au technétium-99m sont alors transportés à travers les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux et les principaux troncs lymphatiques, pour être finalement concentrés dans les cellules réticulaires des ganglions lymphatiques fonctionnels. Une partie du produit administré est phagocytée par des histiocytes au site d'injection. Une autre partie passe dans la circulation sanguine et est essentiellement accumulée dans le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après radiomarquage à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (99mTc), les nanoparticules colloïdales d'albumine technétiées sont utilisées pour :

Administration sous-cutanée :

- Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique.
- Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein. »

04 POSOLOGIE

Adultes

Administration sous-cutanée :

Lymphoscintigraphie par injection(s) sous-cutanée(s) unique ou multiples : 18,5 - 110 MBq par site d'injection. L'activité utilisée dépend de la région anatomique à étudier et du délai entre l'injection du produit et l'acquisition des images. Le volume injecté ne doit pas dépasser 0,2 à 0,3 ml par dépôt. Un volume supérieur à 0,5 ml par dépôt ne doit être utilisé en aucun cas.

Détection des ganglions sentinelles :

- Mélanome malin : L'activité recommandée varie de 10 à 110 MBq pour une injection intradermique du radiocolloïde, répartie en 2 à 4 dépôts autour de la tumeur ou de la cicatrice. L'activité totale à injecter doit être ajustée en fonction de l'heure et de la durée prévue de la biopsie des ganglions sentinelles.
- Cancer du sein : ROTOP-NanoHSA 0,5 mg peut être administré par injection intradermique, sous-dermique ou périaréolaire en présence d'une tumeur superficielle (lésions palpables) ; une injection intratumorale ou périumorale interstitielle doit être effectuée dans le cas des tumeurs profondes (lésions non palpables).
L'activité totale varie entre 5 et 200 MBq en fonction du temps écoulé entre la scintigraphie et l'intervention chirurgicale.
Il est recommandé de réaliser une seule injection dans un petit volume (0,2 ml).
Des injections multiples ou des activités supérieures peuvent être utilisées dans certaines circonstances / conditions, en fonction de la sensibilité des sondes de détection.

Population pédiatrique

Chez l'enfant et l'adolescent, il convient de considérer avec prudence la nécessité d'une lymphoscintigraphie sur la base des besoins cliniques et après évaluation du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients. L'activité utilisée chez l'enfant doit être calculée en fonction de l'activité recommandée pour les adultes, ajustée selon la masse corporelle et la surface corporelle. Cependant, le groupe d'étude pédiatrique de l'Association Européenne de médecine nucléaire (EANM) recommande de calculer l'activité à injecter chez l'enfant comme une fraction de celle utilisée chez l'adulte, obtenue par application des coefficients ci-dessous en fonction de la masse corporelle.

Masse corporelle (kg)	Fraction de la dose adulte	Masse corporelle (kg)	Fraction de la dose adulte
3	0,1	32	0,65
4	0,14	34	0,68
6	0,19	36	0,71
8	0,23	38	0,73
10	0,27	40	0,76
12	0,32	42	0,78
14	0,36	44	0,80
16	0,40	46	0,82
18	0,44	48	0,85
20	0,46	50	0,88
22	0,50	52 - 54	0,90
24	0,53	56 - 58	0,92
26	0,56	60 - 62	0,96
28	0,58	64 - 66	0,98
30	0,62	68	0,99

05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

05.1 Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique

En général la clinique suffit pour faire le diagnostic d'un lymphœdème mais certaines situations nécessitent le concours d'explorations complémentaires. La lymphoscintigraphie isotopique permet le diagnostic de cas difficiles. La lymphoscintigraphie est une méthode d'exploration du système lymphatique fondée sur l'étude du drainage de particules injectées dans le tissu sous-cutané, qui ne peuvent passer dans les capillaires sanguins en raison de leur trop grand diamètre. La rapidité de leur progression dépend de leur nature, de la taille, de la perméabilité des voies lymphatiques et de l'intégrité des ganglions.

Le lymphœdème des membres est une pathologie fréquente et méconnue. Ses étiologies sont multiples :

- **Le lymphœdème primitif** est dû à des anomalies morphologiques du système lymphatique. Il peut être héréditaire ou familial (maladie de Milroy), avec une nette prédominance féminine (70 à 80 %). On distingue les lymphœdèmes apparus avant l'âge de 35 ans (dans 90 % des cas), de ceux apparus après 35 ans. Le mécanisme précis de cette décompensation n'est pas connu actuellement. Sur le plan clinique Le lymphœdème primitif atteint le plus souvent les membres inférieurs, il est unilatéral dans 70 % des cas.

- **Le lymphœdème secondaire** peut être déclenché par un traumatisme, une intervention chirurgicale (curage ganglionnaire), un envahissement néoplasique, un traitement radiothérapique (fibrose), une infection (lymphangite), ou une parasitose (filariose). Il se rencontre autant chez l'homme que chez la femme, il est plutôt proximal.

Le principe actif et le mode d'action de ROTOP-nanoHSA sont identiques à ceux de NANOCOL qui a une AMM depuis plusieurs années dans l'indication : « Scintigraphie du système lymphatique, pour en démontrer l'intégrité et différencier les obstructions lymphatiques et veineuses ». Le mode d'action de ROTOP-NanoHSA est également identique à celui de NANOCIS (qui lui n'est pas un médicament dérivé du sang) dans cette indication. Ainsi ROTOP-NanoHSA, NANOCOLL et NANOCIS sont tous les trois utilisables dans cette indication.

05.2 Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein

Le ganglion sentinelle représente le premier relai du territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive et est donc le premier ganglion à être envahi en cas d'atteinte ganglionnaire. Le principe du ganglion sentinelle est d'obtenir la même information sur le statut ganglionnaire que par un curage axillaire/inguinal classique, sans en avoir la morbidité. Cette approche diagnostique du ganglion sentinelle qui peut être visuelle (ex. bleu patent) ou isotopique (radio isotope marqué au Technétium) permet de guider l'exérèse chirurgicale ganglionnaire. L'identification des ganglions sentinelles au bloc opératoire par l'opérateur se fait par une sonde de détection de rayonnement gamma. Le nombre de ganglions prélevés est en général de 2 à 4. L'analyse histologique qui prévoit une méthode colorimétrique à l'hématoxyline éosine (HE) sur coupes histologiques sériées et une analyse immuno-histochimiques du ou des ganglions sentinelles est donc théoriquement prédictive de celle de la totalité des autres ganglions, l'existence de « saut métastatique » étant exceptionnelle. Cette analyse colorimétrique et immunohistochimique permet de classer l'atteinte ganglionnaire dans le cancer du sein : macrométastases (> 2 mm, pN1), micrométastases (0,2 mm – 2 mm, pN1mi), identification de cellules tumorales isolées (< 0,2 mm, pN0(i+)).

Le mode d'action de ROTOP-NanoHSA est identique à celui de NANOCIS (qui lui n'est pas un médicament dérivé du sang) dont l'AMM comporte : « Imagerie préopératoire et détection

peropératoire des ganglions sentinelles des tumeurs suivantes : cancer du sein, mélanome, cancers de la vulve, du pénis, de la prostate, cancer épidermoïde de la tête et du cou ». L'indication largement majoritaire en pratique est la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Ainsi ROTOP-NanoHSA et NANOCIS sont tous deux utilisables dans cette indication.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NANOCIS (sulfure de rhénium colloïdal et de technétium (^{99m} Tc)) CIS BIO INTERNATIONAL	Produit radio-pharmaceutique	Après marquage avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium: <i>Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional:</i> – Imagerie du flux lymphatique pour le diagnostic de lymphœdème des extrémités.	08/05/1994	-	-	OUI (dans le forfait CCAM)
NANOCOLL (Nanocolloïdes d'albumine humaine technétiés (^{99m} Tc)) GE HEALTHCARE	Produit radio-pharmaceutique	Scintigraphie du système lymphatique, pour en démontrer l'intégrité et différencier les obstructions lymphatiques et veineuses.	13/12/1996	-	-	OUI (dans le forfait CCAM)

6.1.2 Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NANOCIS (sulfure de rhénium colloïdal et de technétium (^{99m} Tc)) CIS BIO INTERNATIONAL	Produit radio-pharmaceutique	Après marquage avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium: <i>Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional:</i> – Imagerie préopératoire et détection peropératoire des ganglions sentinelles des tumeurs suivantes: cancer du sein, mélanome, cancers de la vulve, du pénis, de la prostate, cancer épidermoïde de la tête et du cou. – Imagerie du flux lymphatique régional avant radiothérapie individualisée.	08/05/1994	-	-	OUI (dans le forfait CCAM)

*classe pharmaco-thérapeutique

A titre d'information, LYMPHOSEEK (tilmanocept) agit par reconnaissance d'une structure du récepteur au mannose (CD 206) qui se trouve à la surface des macrophages et des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques. Il a obtenu un avis favorable du CHMP le 25 septembre 2014. Il n'est, de ce fait, pas un comparateur pertinent de ROTOP-NanoHSA.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROTOP-NanoHSA sont NANOCOLL et NANOCIS dans l'indication visualisation du système lymphatique pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique et uniquement NANOCIS dans l'indication détection du ganglion sentinelle dans le mélanome ou le cancer du sein.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Périmètres indication(s) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui ¹	70 € par examen - ganglions sentinelles
Autriche	Oui ²	70 € par examen - Lymphoscintigraphie
Espagne	Oui	Pas de données exactes disponibles
Finlande	Non	Pas de données exactes disponibles
Italie	Oui ³	
Royaume-Uni	Non ⁴	
Suède	Non	

¹ Une liste officielle de substances actives remboursables est disponible. Le tarif est par patient et par examen.

² Les budgets annuels des traitements de l'hôpital sont renégociés chaque année et dépendent des provinces fédérales

³ Dépend de la région

⁴ Le produit radiopharmaceutique n'est pas remboursé, seules l'intervention chirurgicale et l'imagerie scintigraphique nucléaire le sont.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni d'étude clinique d'efficacité diagnostique versus comparateur mais a fourni une revue de la littérature.

8.1.1 Données issues de la littérature

➤ Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique

Dans cette indication, le laboratoire a fourni deux études réalisées il y a plus d'une vingtaine d'années.

- L'objectif de l'étude Weissleder et al.¹ était de préciser l'apport de la lymphoscintigraphie dans le diagnostic des lymphoedèmes et de standardiser les conditions de réalisations de cet examen en pratique clinique. Parmi les critères de performance diagnostique permettant d'évaluer un examen, seule la sensibilité a été fournie, celle-ci a été calculée sans comparer les résultats de la lymphoscintigraphie à un diagnostic standard de référence.

- Le nombre de patients inclus (n=17) dans l'étude Ter et al.² est trop faible pour conclure sur les données de sensibilité (73%) et de spécificité (100%) présentées par les auteurs.

➤ Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein

La fiabilité de cette technique se mesure sur 2 paramètres :

- **Le taux de détection** (***critère majeur d'évaluation de la performance du médicament utilisé en lymphoscintigraphie à savoir « les nanocolloïdes d'albumine marquée au 99mTc » dans le cas présent***)

- **Le taux de faux négatifs** (ganglion sentinelle négatif à la biopsie alors qu'il existe des ganglions métastatiques au curage), les micrométastases sont définies par l'American Joint Committee of cancer comme un foyer tumoral inférieur ou égal à 2 mm et posent un problème de détection, ils ne sont pas détectables par les techniques histologiques standards mais par l'immunohistochimie.

A titre informatif, la détermination du taux de faux positif n'est pas contributif à l'analyse de cette technique car ceci revient à identifier un ganglion sentinelle positif à la biopsie sans autres ganglions atteints au curage ce qui en soit est une situation clinique envisageable sans pour autant mettre en cause la performance de la technique (patiente avec une atteinte exclusive du premier relai ganglionnaire).

Le laboratoire a fourni 7 études abordant le « ganglion sentinelle dans le cancer du sein »

- L'étude Borgstein et al.³ (n=130 patients), avait pour double objectif de déterminer efficacité de la biopsie, guidée par imagerie nucléaire (utilisation, d'albumine marqué au ^{99m}Tc), des ganglions sentinelles et d'établir des recommandations pour utilisation de cette techniques en pratique clinique. Le taux de détection des ganglions sentinelles a été de 94% et le taux de faux négatifs de 1,7%.

¹ Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. Radiology 1988;167:729-35.

² Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. Clin Nucl Med 1993;18:646-54.

³ Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. J Am Coll Surg 1998;186:275-83.

- L'étude Bergkvist et al.⁴ (n=498), avait pour objectif d'identifier les facteurs influençant le taux de détections des ganglions sentinelles (combinaison de deux techniques : technique radio-isotopique associée à la technique au colorant bleu). Le taux de détection des ganglions sentinelles a été de 90% et le taux de faux négatifs de 11%.

- L'étude Armas et al.⁵ (n= 100) a évalué les performances diagnostiques de la technique du ganglion sentinelle chez 100 patientes atteintes de cancers du sein aux stades T1 et T2, avec utilisation de nanocolloïdes d'albumine humaine technétiés (^{99m}Tc). Le taux de détection des ganglions sentinelles a été de 100% et le taux de faux négatifs de 4,5%.

- L'étude Goyal et al.⁶ (n=803), avait pour objectif d'identifier les facteurs influençant l'exérèse de plusieurs ganglions sentinelles et de déterminer si un seuil maximal de ganglions à biopsier pouvait être établi en vue d'obtenir un équilibre entre réduction maximale du nombre de faux négatifs et risque de morbidité post-interventionnelle. Dans cette étude la détection des ganglions sentinelles utilisait également une combinaison de deux techniques : technique radio-isotopique utilisant de l'albumine marquée au ^{99m}Tc associée à la technique au colorant bleu. Le taux de détection des ganglions sentinelles a été de 96,1% et le taux de faux négatifs de 3,6%.

- L'étude D'Eredita et al.⁷ (n=195), avait pour objectif de comparer les performances de trois techniques de détection du ganglion sentinelle (taux de détection, taux de FN, sensibilité) : 115 patients ont été inclus dans le groupe 1 (injection péri-tumorale de nanocolloïdes d'albumine marquée au ^{99m}Tc + colorant bleu chez 40 patients et colorant bleu seul chez 75 patients), 40 patients ont été inclus dans le groupe 2 (injection sous-aréolaire de colorant bleu) et enfin 40 patients ont été inclus dans le groupe 3 (injection sous-aréolaire de nanocolloïdes d'albumine marquée au ^{99m}Tc + colorant bleu). Les taux de détection des ganglions sentinelles ont été respectivement de 95% et 100% pour les patients recevant les deux produits dans les groupes 1 et 3, et les taux de FN ont été respectivement de 9% et de 0%.

- Les critères de sélection des patients de l'étude de Veronesi et al.⁸, ne permettait pas d'évaluer le taux de détection des ganglions sentinelles, en effet seuls les patients pour lesquels un ganglion sentinelle était détecté par lymphoscintigraphie, pouvaient être inclus dans l'étude. L'objectif de cette étude était de déterminer la réelle capacité de la biopsie du ganglion sentinelle à correctement prédire la présence ou l'absence d'envahissement métastatique ganglionnaire (sensibilité, spécificité). Ce critère de jugement principal ne permet pas d'évaluer les performances diagnostiques inhérentes à l'utilisation de nanocolloïdes d'albumine-^{99m}Tc en lymphoscintigraphie.

- L'objectif principal de l'étude Mansel et al.⁹ (n=1031 patients), ne permettait pas d'obtenir les performances diagnostiques inhérentes à l'utilisation de nanocolloïdes d'albumine marquée au ^{99m}Tc.

Le laboratoire a fourni 3 études abordant le « ganglion sentinelle dans le mélanome malin »

Les objectifs principaux des études Jansen et al.¹⁰ (n=200 patients), Testori et al.¹¹ (n=1313), Estourgie et al.¹² (n=250), n'étaient pas d'évaluer les performances diagnostiques de la

⁴ Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. Br J Surg 2001;88:1644-8.

⁵ Armas F, Hernández MJ, Vega V, Gutiérrez I, Jiménez C, Pavcovich M et al. Utility and advantages of single tracer subareolar injection in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Cir Esp 2005;78:260-5.

⁶ Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE; Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. Br J Surg. 2005;92:438-42.

⁷ D'Eredita G, Giardina C, Guerrieri AM, Berardi T. A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2006;13:701-7.

⁸ Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546-53.

⁹ Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:599-609.

¹⁰ Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Olmos RA, Kroon BB. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. Br J Surg 2000;87:484-9.

¹¹ Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). Ann Surg Oncol 2009;16:2018-27.

lymphoscintigraphie dans la détection des ganglions sentinelles. Néanmoins il est apparu respectivement un taux de détection de 99,3%, 100% et 100% ainsi qu'un nombre moyen de ganglions sentinelles par patient de 1,77 et 2,2 pour les deux premières études. Enfin le taux de faux négatifs était respectivement de 11%, 14,4% et 9%.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de la littérature

Il n'a pas été fourni de données de tolérances dans les différentes études issues de la revue de la littérature.

8.2.2 Données issues des PSUR

La fréquence de soumission des PSUR (rapports périodiques de mise à jour concernant la sécurité) a été fixée à 13 ans (EMA/630645/2012 Rev.26). Le laboratoire n'a pas fourni le dernier PSUR mais déclare qu'aucune réaction anaphylactique ou aucun effet indésirable immunitaire n'a été signalé pour ROTOP-NanoHSA.

8.2.3 Données issues du RCP

Effets indésirables

Très rares (< 1/10 000):

- réactions d'hypersensibilité légères et temporaires, pouvant se manifester par les symptômes suivants

au site d'administration / sur la peau

- réactions locales, éruption cutanée, démangeaisons

affections du système immunitaire

- vertige, hypotension

autres affections

Lorsqu'un produit radiopharmaceutique contenant une protéine, tel que le ^{99m}Tc -ROTOP-NanoHSA, est administré à un patient, des réactions d'hypersensibilité peuvent se développer.

08.3 Résumé & discussion

Les nanocolloïdes d'albumine marquée au ^{99m}Tc sont utilisés depuis plusieurs années dans les deux indications de l'AMM. Leur utilisation dans les services de médecine nucléaire est quotidienne.

La revue de la littérature fournie par le laboratoire confirme l'apport de ces molécules, en lymphoscintigraphie, en termes de performances diagnostiques pour les deux indications.

L'utilisation de ces produits est bien établie, mais aucune étude comparative n'a été fournie versus nanocolloïdes de sulfure de rhénium marqué au technétium (NANOCIS). Par ailleurs une autre spécialité à base de nanocolloïde d'albumine marquée au technétium (NANOCOLL) est commercialisée et utilisée.

En pratique clinique et selon les experts, NANOCIS (nanoparticule de sulfure de rhénium) a l'AMM dans le ganglion sentinelle contrairement à NANOCOLL (nanocolloïde d'albumine humaine) mais il n'y a pas de différence entre les deux molécules en termes de performance pour les 2 indications

¹² Estourgie SH1, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. Ann Surg Oncol 2003;10:681-8.

(lymphoscintigraphie des membres et ganglion sentinelle). La spécialité NANOCOLL comme ROTOP-NanoHSA sont des dérivés du sang qui nécessitent l'information du patient.

Enfin, il n'a pas été identifié d'événement indésirable avec l'utilisation de cette molécule.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique

En général la clinique suffit pour faire le diagnostic d'un lymphœdème mais certaines situations nécessitent le concours d'explorations complémentaires. La lymphoscintigraphie isotopique permet le diagnostic de cas difficiles. Les nanocolloïdes marqués au technétium sont donc utilisés en lymphoscintigraphie dans les cas particuliers. Cette indication ne représente qu'une faible partie de l'utilisation de ROTOP-NanoHSA et des autres nanocolloïdes marqués au technétium en scintigraphie.

09.2 Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein

9.2.1 Dans le cancer du sein

En cas de carcinome infiltrant (en opposition aux carcinomes in situ, le cancer est défini comme infiltrant en cas de franchissement de la membrane basale), la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral :

- soit par la « technique du ganglion sentinelle » qui consiste à repérer le (ou les) premier(s) ganglion(s) recevant le drainage lymphatique axillaire du sein (« ganglion sentinelle ») et à en faire l'exérèse. Le curage axillaire n'est alors indiqué qu'en cas de ganglion sentinelle envahi (macro métastase > 2 mm). En cas d'envahissement ganglionnaire de type micrométastatique (0,2 mm – 2 mm) le curage ganglionnaire complémentaire peut être considéré comme une option. Ce curage axillaire se fait le plus souvent au cours d'une seconde intervention chirurgicale. Dans le cas des tumeurs infiltrantes du sein la technique du ganglion sentinelle est en général recommandée si la tumeur est uni-focale, de moins de 3 cm, sans adénopathie palpable ou échographique, sans antécédent chirurgical sur le sein et sans traitement préopératoire néo-adjuvant. En ce qui concerne les tumeurs non-infiltrantes de type carcinome canalaire in-situ, la technique du ganglion sentinelle est proposée lorsqu'une mastectomie est programmée ou que l'exérèse chirurgicale compromet la performance d'une future dissection du ganglion sentinelle.
- soit par exérèse des ganglions axillaires (dissection axillaire comportant un minimum de 8 à 10 ganglions)¹³.

En association avec la technique du bleu per opératoire, la technique du ganglion sentinelle est donc indiquée dans le carcinome in situ CCIS étendu de haut grade et relevant d'une mastectomie et dans le cancer du sein infiltrant unifocal de stade T1-2, N0

9.2.2 Dans le mélanome cutané¹⁴

Le diagnostic initial est avant tout clinique et repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée, à l'aide de la règle ABCDE (Asymétrie, Bordure, Couleur, Diamètre, Évolution). Le diagnostic de mélanome cutané est ensuite établi sur l'examen anatomopathologique. Il se fait sur une exérèse complète de la lésion et non sur une biopsie.

¹³ Guide ALD HAS-INCA. Cancer du sein. 2010

¹⁴ Guide ALD HAS-INCA. Mélanome cutané. 2012

Après l'exérèse chirurgicale du mélanome cutané, la classification utilisée est la classification pTNM avec stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), la classification en stades peut être simplifiée ainsi :

- stades I et II : mélanomes localisés ;
- stade III : mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires ;
- stade IV : mélanomes avec métastases à distance.

Bilan d'extension

- Il débute par l'examen clinique et l'analyse anatomopathologique. L'épaisseur tumorale (ou indice de Breslow) et la présence d'une ulcération sont des facteurs pronostiques essentiels qui conditionnent le reste du bilan d'extension. Pour les mélanomes d'épaisseur ≤ 1 mm, le nombre de mitoses par mm² doit être précisé car il s'agit également d'un facteur pronostique.
- Le bilan d'imagerie est demandé par le dermatologue en fonction du stade du mélanome, des points d'appel cliniques, des antécédents du patient, de l'épaisseur de la tumeur et de la possibilité d'un traitement adjuvant.
- Le dosage des LDH est indiqué en cas de découverte de métastases car il s'agit alors d'un - facteur pronostique.
- Enfin, concernant l'exérèse du ganglion sentinelle : le statut du ganglion sentinelle est un facteur pronostique identifié et participe à la détermination du stade. Actuellement, il n'a pas été démontré que l'exérèse d'un ganglion sentinelle modifie la survie du patient. Dans ces conditions, ce n'est pas un standard de prise en charge : l'exérèse du ganglion sentinelle, réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée, en option ou dans le cadre d'essais cliniques, pour des mélanomes d'épaisseur supérieure à 1 mm ou ulcérés¹⁴.

Les résultats de l'étude MSLT-1 de Morton et al.¹⁵, ayant réalisé un suivi sur 10 ans de 1 661 patients randomisés et atteints d'un mélanome cutané d'épaisseur supérieure à 1 mm appuient ces recommandations.

Les patients ont été randomisés en deux groupes :

- le groupe biopsie dans lequel une exérèse large de la tumeur primaire était suivie de la technique du ganglion sentinelle associée à un curage ganglionnaire si le ganglion s'avérait positif à la biopsie.
 - Le groupe observationnel dans lequel une exérèse large de la tumeur primaire était suivie d'une surveillance ganglionnaire postopératoire, associée à un curage ganglionnaire si des métastases ganglionnaires apparaissaient au cours de ce suivi.
- Chez les patients avec mélanome d'épaisseur intermédiaire (1,2 à 3,5 mm) (n=1270 patients) : il n'est pas apparu de différence de taux de survie globale à 10 ans dans le groupe biopsie (n=770) par rapport au groupe observationnel (n=500) ($81,4 \pm 1,5\%$ versus $78,3 \pm 2,0\%$, HR=0,84, IC=[0,64;1,09], p=0,18).
- Chez les patients avec mélanome d'épaisseur importante (> 3,5 mm) (n=290) : il n'est pas apparu de différence de taux de survie globale à 10 ans dans le groupe biopsie (n=173) par rapport au groupe observationnel (n=117) ($58,9 \pm 4,1\%$ versus $64,4 \pm 4,6\%$, HR=1,12, IC=[0,76;1,67], p=0,56).
- Chez les patients avec mélanome d'épaisseur intermédiaire (1,2 à 3,5 mm) (n=1270) : le taux de survie globale à 10 ans a été inférieur dans le groupe avec ganglion sentinelle (GS) positif (envahissement métastatique du ganglion) à la biopsie par rapport au groupe GS négatif ($62,1 \pm 4,8\%$ versus $85,1 \pm 1,5\%$, HR=3,09, IC=[2,12;4,49], p<0,001).
- Chez les patients avec mélanome d'épaisseur importante (> 3,5 mm) (n=290) : Le taux de survie globale à 10 ans a été inférieur dans le groupe GS positif par rapport au groupe GS négatif ($48,0 \pm 7,0\%$ versus $64,6 \pm 4,9$, HR=1,75, IC=[1,07;2,87], p=0,03).

Par conséquent il apparaît que la technique du ganglion sentinelles dans le mélanome cutané est un excellent marqueur pronostic statistique mais en pratique cet examen ne modifie pas la survie globale (critère principal de jugement).

¹⁵ Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;370:599-609.

Par ailleurs, selon les recommandations de l'ESMO¹⁶, le diagnostic du **mélanome** est principalement fondé sur un examen physique. Dans le mélanome à faible risque (pT1a), aucune autre investigation n'est nécessaire. Dans les tumeurs de stades plus avancés, l'imagerie est recommandée pour permettre de déterminer la stadification. La biopsie des ganglions sentinelles (GS) est recommandée pour toute tumeur d'épaisseur supérieure à 1 mm et/ou présentant une ulcération, avec pour objectif de préciser le stade. Celle-ci doit être suivie d'une lymphadénectomie complète des ganglions lymphatique régionaux si le GS est envahi (III, recommandation de stade C).

Ainsi, la position des recommandations internationales divergent sur ce point néanmoins selon les experts, il s'agit d'un examen utilisé quotidiennement dans le mélanome cutané et fréquemment réalisé au cours du bilan d'extension en pratique.

¹⁶ Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23:vii86-91.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique

▮ Le lymphoedème est une pathologie grave et invalidante, pouvant se transformer dans de rares cas en lymphangiosarcome engageant le pronostic vital.

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

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▮ Il existe d'autres produits radio-pharmaceutiques à base de nanocolloïdes marqués au technétium et utilisés en lymphoscintigraphie dans cette indication (NANOCOLL, NANOCIS).

▮ Il s'agit d'un médicament de première intention lors du diagnostic de cas difficiles nécessitant des explorations complémentaires par lymphoscintigraphie.

▮ Intérêt de santé publique : en l'absence de données concernant l'apport diagnostique de ROTOP-NanoHSA par rapport aux alternatives disponibles, son poids sur la santé des patients nécessitant un examen complémentaire par lymphoscintigraphie n'est pas quantifiable.

Compte tenu de la disponibilité d'autres produits radio-pharmaceutiques à base de nanocolloïdes marqués au technétium, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ROTOP-NanoHSA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROTOP-NanoHSA 0,5 mg, est important en « Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique ».

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 Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein

▮ Le caractère de gravité de l'affection n'est connu qu'au terme de l'exploration par lymphoscintigraphie. Les résultats conditionnent le devenir clinique des patients (pronostic et décision thérapeutique).

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

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

▮ Il existe d'autres produits radio-pharmaceutiques à base de nanocolloïdes marqués au technétium et utilisés en lymphoscintigraphie dans cette indication (NANOCIS).

► Il s'agit d'un médicament de première intention lorsque la technique du ganglion sentinelle est requise dans le cadre du bilan diagnostique du cancer du sein ou du mélanome malin.

► Intérêt de santé publique : en l'absence de données concernant l'apport diagnostique de ROTOP-NanoHSA par rapport aux alternatives disponibles, son poids sur la santé des patients nécessitant un examen par lymphoscintigraphie n'est pas quantifiable.

Compte tenu de la disponibilité d'autres produits radio-pharmaceutiques à base de nanocolloïdes marqués au technétium, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ROTOP-NanoHSA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROTOP-NanoHSA 0,5 mg, est important dans la « Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein. ».

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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique

En l'état actuel des données, en l'absence de démonstration d'une différence entre ROTOP-nanoHSA et ses comparateurs, ROTOP-nanoHSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NANOCOLL ou NANOCIS.

10.2.2 Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein

En l'état actuel des données, en l'absence de démonstration d'une différence entre ROTOP-nanoHSA et son comparateur, ROTOP-nanoHSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NANOCIS.

010.3 Population cible

La population cible de ROTOP-HSA est représentée par le nombre d'actes de lymphoscintigraphie à visée angiologique ou oncologique (détection radio-isotopique de ganglion sentinelle). D'après les données de l'assurance maladie¹⁷, le nombre d'actes de lymphoscintigraphie pris en charge en 2014 est de 16 004. Néanmoins il s'agit d'un nombre d'actes maximal pouvant requérir l'utilisation de ROTOP-nanoHSA, car d'autres spécialités (NANOCOLL, NANOCIS) sont utilisées dans les mêmes indications.

¹⁷ Datamart agrégé sur les actes CCAM issus de l'entrepôt SNIIRAM (requête effectuée le 30/03/2015).