

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 février 2016

*fluorocholine ( $^{18}\text{F}$ )*

### FLUOROCHOLINE ( $^{18}\text{F}$ ) CIS bio international 225MBq/mL, solution injectable

Flacon 15 ml (CIP : 34009 550 137 0 9)

Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | V09IX07 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Motif de l'examen      | Inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Listes concernées      | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Indications concernées | <p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.<br/>Le chlorure de fluorocholine (<math>^{18}\text{F}</math>) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP) chez l'homme adulte.<br/>Fluorocholine (<math>^{18}\text{F}</math>) CIS BIO INTERNATIONAL est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car il permet une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de l'incorporation de la choline est recherchée.<br/>Les indications suivantes pour la TEP au chlorure de fluorocholine (<math>^{18}\text{F}</math>) ont été particulièrement documentées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate.</li><li>• Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). »</li></ul> |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | Important                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ASMR                                  | FLUOROCHOLINE (18F) CIS bio international 225MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IASOCHOLINE (autre spécialité à base de fluorocholine) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | 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.                             |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | 22/01/2016 (procédure nationale)                     |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I,<br>Médicament réservé à l'usage hospitalier |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Classification ATC                                               | 2016<br>V<br>V09<br>V09I<br>V09IX<br><br>V09IX07     | Divers<br>Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique<br>Détection de tumeur<br>Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur.<br>chlorure de fluorocholine ( <sup>18</sup> F) |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité FLUOROCHOLINE (18F) CIS BIO INTERNATIONAL 225MBq/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le chlorure de fluorocholine, principe actif de FLUOROCHOLINE (18F) CIS BIO INTERNATIONAL, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au 18F 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, le chlorure de 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 (18F) est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP) chez l'homme adulte.

Fluorocholine (18F) CIS BIO INTERNATIONAL est utilisé parmi les modalités d'imagerie diagnostique en oncologie, car il 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 (18F) ont été particulièrement documentées :

- Stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate.
- Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Adultes et sujets âgés

L'activité recommandée est de 2 à 4 MBq /kg, administrée par injection intraveineuse directe. Cette activité doit être adaptée du type de caméra TEP ou TEP/TDM utilisée. Le volume maximal de solution à injecter ne doit pas dépasser 10 mL.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Fluorocholine (18F) CIS BIO INTERNATIONAL dans la population pédiatrique.

### *Patients en insuffisance rénale*

Aucune étude approfondie d'ajustement de la posologie n'a été conduite avec ce produit chez ces populations à risque. Le profil pharmacocinétique du chlorure de fluorocholine (18F) chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été caractérisé. »

## 05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

---

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

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                     | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date de<br>l'avis | SMR                                                                                                                          | ASMR                                                                                                                                                                                                            | Prise en<br>charge |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| IASOcholine<br>( <sup>18</sup> F-fluoro-choline)<br><br><i>Laboratoire IASON</i>       | <u>Cancer de la prostate</u><br>Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.                                                                                                                                                                                                                   | 04/02/2015        | Important                                                                                                                    | 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 hauts risques. | Oui                |
| CISNAF<br>(fluorure de sodium)<br><br><i>Laboratoire<br/>CIS BIO<br/>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 osseuses des cancers du poumon, de la prostate et du sein                                                       | Oui                |
| IASOFLU<br>(fluorure de sodium)<br><br><i>Laboratoire<br/>IASON GMBH</i>               | - Détection et localisation des métastases osseuses dans cancers prouvés,<br>- Diagnostic de douleur dorsolombaire<br>- 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<br>(fluorure de sodium)<br><br><i>Laboratoire<br/>PETNET SOLUTIONS</i>   | - Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte<br>- Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ;<br>- 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                |

## 06.2 Autres technologies de santé

L'IRM pelvi-prostatique représente une alternative pour le bilan d'extension chez les patients ayant un cancer de la prostate et considérés les plus à risque d'extension.

La scintigraphie au technétium-99m représente une alternative dans la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate.

### ► Conclusion

**Les spécialités à base de fluorure de sodium et de fluorocholine représentent les comparateurs les plus pertinents dans la stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate et dans la recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 07.1 Efficacité

Les études présentées dans le dossier sont issues de données bibliographiques. Ces mêmes études ont servi à la constitution du dossier d'AMM.

Le laboratoire a fourni 10 études issues de la littérature.

L'étude Beheshti et al<sup>1</sup>, (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 TEP à la fluorocholine 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 al<sup>2</sup>, 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 al<sup>3</sup>, 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 (valeur prédictive positive), VPN (valeur prédictive négative) 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  $\geq 5$  mm de diamètre.

---

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Beheshti M, Vali R, Waldenberger P et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. Mol Imaging Biol 2010;12:98-107.

<sup>3</sup> 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.

Malheureusement, ces valeurs n'ont pas été fournies en termes de détection des métastases osseuses (indication de l'AMM).

L'étude McCarthy et al<sup>4</sup>, 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 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 al<sup>5</sup>, (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 al<sup>6</sup>, 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.

---

<sup>4</sup> McCarthy M, Siew T, Campbell A et al. <sup>18</sup>F-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.

<sup>5</sup> Poulsen MH, Petersen H, Høilund-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.

<sup>6</sup> 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.

L'étude Langsteger et al<sup>7</sup>, 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 40 patients ayant un cancer de la prostate métastatique confirmé par biopsie et se plaignant de douleurs ostéo-articulaires. La présence de métastases osseuses a été diagnostiquée (diagnostic standard de référence) chez 22 patients. Parmi les 198 sites potentiellement lésionnels de ses 22 patients, 68 sites ont été diagnostiqués comme présentant une lésion métastatique. En termes de performances diagnostiques au niveau du patient (n=40), il n'est pas apparu de différence de sensibilité entre les groupes FCH et FNa (91% versus 91%, p>0,9) ou de spécificité (89% versus 83%, p>0,9). La spécificité (critère de jugement principal) de la TEP/TDM pour la détection des métastases osseuses dans le cancer de la prostate a été supérieure pour IASOCHOLINE (96%) par rapport au fluorure de sodium (91%), (p=0,02) uniquement au niveau des sites lésionnels (n=68/198 sites lésionnels) et dans le sous-groupe de patients (n=22) suspectés de rechute ou de progression post-traitement. Pour rappel cette étude a été détaillée dans l'Avis de transparence IASOCHOLINE du 04/02/2015<sup>8</sup>.

L'étude Pinaquy et al<sup>9</sup> (étude française) dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques d'une TEP à la fluorocholine par rapport à l'IRM en termes performances diagnostiques chez des patients ayant eu une prostatectomie et/ou un curage ganglionnaire. Lors de l'analyse par site ganglionnaire (n=482), les performances diagnostiques pour chaque examen ont été les suivantes :

TEP/TDM à la choline

Spécificité = 98% (456/464), sensibilité = 56% (10/18), VPN=98% (456/464), VPP=56%(10/18).

IRM

Spécificité = 99% (452/458), sensibilité = 17% (3/18), VPN=97% (458/473), VPP=33% (3/9).

Lors de l'analyse par patient (n=84), les performances diagnostiques pour chaque examen ont été les suivantes :

TEP/TDM à la choline

Spécificité = 94% (32/35), sensibilité = 78% (7/9), VPN=94% (33/35), VPP=78%(7/9).

IRM

Spécificité = 91% (32/35), sensibilité = 33% (3/9), VPN=84% (32/38), VPP=50% (3/6).

L'objectif principal de l'étude Cimitan et al<sup>10</sup>, 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.

La méta-analyse de Von Eyben et al<sup>11</sup>, dont l'objectif était d'évaluer l'exactitude diagnostique et l'impact clinique de la TEP /TDM avec la 11C-choline et la 18Fcholine chez les patients ayant un cancer de la prostate. Les résultats de cette méta-analyse ne seront pas présentés car les études incluses ne concernent pas uniquement l'évaluation diagnostique par la fluorocholine (18Fcholine)

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> IASOCHOLINE. Avis de Transparence du 04/02/2015.

<sup>9</sup> Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. Prostate. 2015;75:323-31.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun. 2014;35:221-30.

comme traceur, par ailleurs cette méta-analyse présente plusieurs biais méthodologiques (absence de précision sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études selon la grille QUADAS-2, l'outil d'évaluation méthodologique de référence des études de performances diagnostiques et absence de précision sur les tests d'hétérogénéité entre les études).

## 07.2 Tolérance

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée de tolérance. Néanmoins, aucun événement indésirable particulier n'a été décrit dans les études. Le résumé des caractéristiques du produit stipule qu'aucun effet indésirable grave n'a été observé à ce jour.

Par ailleurs, il y est indiqué que l'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Cependant, l'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

## 07.3 Résumé & discussion

La revue de la littérature réalisée par le laboratoire et dont l'objectif était de déterminer les performances de la TEP/TDM après administration de fluorocholine lors d'un bilan d'extension du cancer de la prostate (stadification initiale dans les formes à haut risque ou recherche de récurrence loco-régionales ou métastatiques en cas de ré-ascension de la concentration sérique de PSA) confirme les précédentes évaluations de la Commission sur la valeur diagnostique ajoutée de cette molécule<sup>8</sup>.

Pour rappel, les trois avantages majeurs 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, notamment du fait de sa meilleure spécificité et d'une sensibilité au moins équivalente aux autres examens.
- ensuite, la TEP à la 18F-Fluorocholine permet un balayage corps entier et présente donc le double avantage d'être très performant dans la recherche de localisations osseuses et de permettre, lors d'un même examen, de rechercher des récurrences 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 celle-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.

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 osseuses<sup>12</sup>.

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 patient<sup>12</sup>.

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

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

Peuvent alors être discutées :

- une IRM pelvi-prostatique et/ou,
- une TDM abdomino-pelvienne pour les tumeurs localement évoluées et/ou,
- une scintigraphie osseuse, ou plus rarement une IRM du corps entier pour les explorations osseuses<sup>12</sup>.

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**)<sup>12</sup>

**Tableau 1 - Cancer de la prostate localisé : 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-corporelle uni ou bilatérale (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'un autre organe).

<sup>12</sup> HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer de la prostate. Janvier 2012.

<sup>13</sup> 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<sup>13</sup>** 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 inexplicée de la concentration de PSA) ou la restadification d'une récurrence connue<sup>13</sup>.**

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.

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité du cancer de la prostate 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 existe d'autres produits radiopharmaceutiques à base de fluorocholine et il existe également 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).

Au vu des données des essais cliniques et de l'avis des experts, la TEP après administration de fluorocholine (18F) a de meilleures performances diagnostiques que les comparateurs.

Cependant, en termes populationnels, l'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité FLUOROCHOLINE (18F) CIS bio international 225MBq/mL dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUOROCHOLINE (18F) CIS bio international 225MBq/mL, solution injectable est important dans les indications « stadification initiale dans les formes à haut risque de cancer de la prostate » et « recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). ».**

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

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

FLUOROCHOLINE (18F) CIS bio international 225MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IASOCHOLINE (autre spécialité à base de fluorocholine) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

## 09.3 Population cible

Dans le diagnostic du cancer de la prostate :

Selon l'INVS<sup>14</sup>, 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 initial<sup>15</sup>. 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.

---

<sup>14</sup> <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>

<sup>15</sup> 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.