

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*fluorocholine (¹⁸F)***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

Code ATC	V09IX07 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande de la Commission.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <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	Important
ASMR	IASOCHOLINE 1 GBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire (FLUOROCHOL et PROSTATEP).
Place dans la stratégie thérapeutique	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. La TEP à la FCH n'est donc pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-foetoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	2 avril 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.
Classification ATC	2016 V Divers V09 Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09I Détection de tumeur V09IX Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur V09IX07 chlorure de fluorocholine (^{18}F)

02 CONTEXTE

Le chlorure de fluorocholine, principe actif d'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.

Le présent avis concerne la réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration de service médical rendu (ASMR) de la spécialité IASOCHOLINE 1 GBq/mL, solution injectable, à la demande de la commission de la Transparence, dans l'indication :

« Carcinome hépatocellulaire :

- Localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.
- En plus de la TEP au fludésoxyglucose (^{18}F) (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 ».

L'indication d'IASOCHOLINE dans « la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque » n'est pas concernée par cette réévaluation.

Pour l'indication « carcinome hépatocellulaire » :

- Dans son avis d'inscription de février 2015, la Commission a estimé que le service médical rendu par IASOCHOLINE, était insuffisant compte tenu du faible nombre d'études présentées et du faible niveau de preuve de ces études ;
- Dans son avis d'inscription d'avril 2016, la Commission a estimé que le service médical rendu par FLUOROCHOL (autre spécialité à base de ^{18}F -Fluorocholine) était important sur la base de données d'efficacité complémentaires. A l'issue de cette évaluation, la Commission a donc souhaité réévaluer la spécialité IASOCHOLINE dans cette indication.

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

Cf. RCP pour l'ensemble des informations relatives à la 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. »

05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

Bien qu'il existe des alternatives disponibles (IRM abdominopelvienne, TEP-FDG, TEP-fluorocholine) permettant la localisation et/ou la stadification des lésions de carcinome hépatocellulaire (CHC), il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens diagnostiques plus performants dans cette stratégie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEP-FDG					
FLUCIS (fludésoxy-glucose- ¹⁸ F) <i>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>IBA Pharma</i>	<i>Idem</i>	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
GLUCOTEP (fludésoxyglucose- ¹⁸ F) <i>Cyclopharma</i>	<i>Idem</i>	29/09/2009	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V)	Oui
GLUSCAN (fludésoxy-glucose- ¹⁸ F) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	<i>Idem</i>	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>Petnet Solutions</i>	<i>Idem</i>	06/04/2011	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de ¹⁸ F-fludésoxyglucose.	Oui
Fludésoxy-glucose- ¹⁸ F) <i>Cyclopharma</i>	<i>Idem</i>	29/06/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de ¹⁸ F-fludésoxyglucose.	Oui

TEP-FCH					
FLUOROCHOL (fluorocholine (^{18}F)) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	- 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.	06/04/2016	Important	FLUOROCHOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire (IASOCHOLINE).	Oui
PROSTATEP (fluorocholine (^{18}F)) <i>Cyclopharma</i>	<i>Idem</i>	08/02/2017	Important	PROSTATEP 500 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication carcinome hépatocellulaire (IASOCHOLINE et FLUOROCHOL).	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'IRM abdominopelvienne représente une alternative pour la détection de nodules de CHC supplémentaires.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non	Population
Allemagne	Oui (19.07.2011)	Indications = RCP France
Autriche	Oui (25.08.2011)	
Belgique	Oui (08.07.2013)	
Italie	Oui (03.02.2014)	Prise en charge à l'hôpital
Pologne	Oui (31.07.2012)	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	4 février 2015 (Inscription Collectivités)
Indication	<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 (libellé)	<u>Cancer de la prostate</u> : Important <u>Carcinome hépatocellulaire</u> : Insuffisant
ASMR (libellé)	<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

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'étude comparative, ouverte, de phase III, ayant conduit à l'AMM d'IASOCHOLINE dans la stratégie diagnostique du carcinome hépatocellulaire (Talbot et al.¹ 2010) a été présentée dans l'avis de la Commission de la transparence du 4 février 2015².

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a présenté deux études issues de la littérature (Bieze et al.³ 2013, Kwee et al.⁴). Ces études ne permettent pas de conclure concernant les performances diagnostiques d'IASOCHOLINE dans l'indication de son AMM et n'ont donc pas été retenues.

En complément de ces données, une revue de la littérature a permis d'identifier une étude (Castilla-Lièvre et al.⁵) ayant évalué les performances diagnostiques de la fluorocholine dans le CHC de patients atteints d'hépatite chronique.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données cliniques initiales

L'étude de Talbot et al¹, a été analysé par la Commission en février 2015. Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, croisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes de sensibilité, de l'utilisation de la fluorocholine (FCH) *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.

Pour rappel, dans cette étude, un total de 59 patients avaient reçu les deux produits radiopharmaceutiques :

- 31 patients avaient reçu la fluorocholine en premier puis le FDG avec un délai de 1 à 24 jours entre chaque examen,
- 28 patients avaient reçu d'abord le FDG puis la fluorocholine, avec un délai de 1 à 28 jours entre chaque examen.

Critère de jugement principal

En termes de diagnostic par patient : la sensibilité de la TEP/TDM pour la détection des CHC n'était pas supérieure pour la FCH *versus* FDG (88 % (30/34 patients diagnostiqués VP) *versus* 68 % (23/34), p=0,07).

En termes de diagnostic par site lésionnel : la sensibilité de la TEP/TDM était supérieure pour la FCH *versus* FCH (84 % (58/69 lésions diagnostiquées VP) *versus* 67 % (46/69), p=0,01).

¹Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, 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 Nov;51(11):1699-706.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 février 2015 relatif à l'inscription d'IASOCHOLINE (chlorure de fluorocholine). Disponible sur www.has-sante.fr/

³ Bieze M, Bennink RJ, El-Massoudi Y, Phoa SSKS, Verheij J, Beuers U, et al. The use of 18F-fluoromethylcholine PET/CT in differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: a prospective study of diagnostic accuracy. Nucl Med Commun. févr 2013;34(2):146-54.

⁴ Kwee SA, Wong LL, Hernandez BY, Chan OTM, Sato MM, Tsai N. Chronic Liver Disease and the Detection of Hepatocellular Carcinoma by [18F]fluorocholine PET/CT. Diagnostics. 19 mai 2015;5(2):189-99.

⁵ Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2016;43(5):852-9.

Critères de jugement secondaires

En termes de diagnostic par patient : la spécificité était supérieure pour le FDG *versus* FCH (36 % *versus* 68 %, $p < 0,008$), la valeur prédictive positive était de 65 % pour la FCH *versus* 74 % pour le FDG, (p-value non fournie) et la valeur prédictive négative était de 69 % pour l'utilisation de FCH *versus* 61 % pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).

En termes de diagnostic par site lésionnel : la spécificité était supérieure pour le FDG *versus* FCH (71 % *versus* 48 %, $p = 0,01$), la valeur prédictive positive était de 72 % pour la FCH *versus* 78 % pour le FDG, (p-value non fournie) et la valeur prédictive négative était de 66 % pour l'utilisation de FCH *versus* 57 % pour l'utilisation de FDG, (p-value non fournie).

Deux autres études avaient été déposées par le laboratoire lors de sa demande d'inscription :

- **L'étude Bieze et al⁶**, 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 chez 29 patients atteints d'un CHC ayant au moins une lésion > 1 cm. Dans cette étude, 48/53 lésions avérées avaient été détectées ($Se = 88\%$), et des lésions supplémentaires intra et extra-hépatiques avaient été découvertes chez 17/29 patients par rapport à l'imagerie standard réalisée lors du diagnostic, conduisant à une modification de la prise en charge thérapeutique chez 15 patients.
- **L'étude Fartoux et al⁷**, dont l'objectif principal ne permettait pas d'obtenir des données de performances diagnostiques dans les indications de l'AMM et n'a donc pas été retenue.

9.1.2 Nouvelles données

Parmi les études non fournies par le laboratoire mais publiées :

L'étude Castilla-Lièvre et al⁵, ($n = 33$) dont l'objectif était de déterminer la valeur diagnostique de l'association de TEP à la FCH et au FDG dans le CHC chez les patients atteints d'hépatite chronique.

Au total, parmi les 33 patients suspectés d'avoir un CHC par IRM ou scanner, 28 patients avaient un CHC, 4 avaient un cholangiocarcinome et 1 avait un adénome.

La médiane de temps entre les deux examens TEP a été de 5 jours.

En termes de performances diagnostiques par patient, la sensibilité a été de 75 % pour la TEP à la choline seule, 36 % avec la TEP au FDG seule et 93 % avec l'association TEP à la FCH et TEP au FDG.

En termes de performances diagnostiques par lésion, la sensibilité a été de 67 % pour la TEP à la choline seule, 30 % avec la TEP au FDG seule et 81 % avec l'association TEP à la FCH et TEP au FDG.

Par ailleurs la concentration en alpha foetoprotéine (facteur de mauvais pronostic) a été supérieure pour les patients ayant des lésions observées au FDG (CHC peu différencié : mauvais pronostic). Cette étude présente certaines limites (essai monocentrique et faible nombre de patients), néanmoins il apparaît que la fixation du FDG ou de la FCH semble être un facteur pronostique et histologique (CHC bien différencié *versus* peu différencié).

Ainsi, l'association de ces deux examens pourrait représenter une aide supplémentaire dans l'orientation thérapeutique (transplant ou résection chirurgicale).

⁶Bieze M, Klumpen H-J, Verheij J, Beuers U, Phoa SSKS, van Gulik TM, et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology* Baltim Md. mars 2014;59(3):996-1006..

⁷Fartoux 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.

Enfin et selon les experts :

- Lorsque le diagnostic de CHC est posé, le plus souvent par l'imagerie seule (seul cancer ne nécessitant pas de preuve histologique pour être traité), les patients sont orientés vers les centres de référence, afin de déterminer la prise en charge adaptée selon le stade de la maladie. La TEP à la FCH en association à la TEP au FDG est faite systématiquement dans les centres de référence dans le cadre du bilan pronostic, néanmoins ces examens sont réalisés presque uniquement dans ces centres qui en ont d'une part l'habitude et d'autre part les moyens matériels.

- L'examen TEP à la fluorocholine est un examen peu invasif utilisé dans le but d'apporter des éléments pronostiques sur la tumeur (tumeur de bon pronostic quand elle fixe la choline, mauvais pronostic lorsqu'elle fixe le FDG) et sur le bilan d'extension. Ces informations pronostiques sont très utiles dans le choix du traitement à proposer au patient, le traitement optimal étant la transplantation hépatique et ne pouvant être proposé à tous. Il est donc nécessaire de sélectionner les patients. En effet l'arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique du CHC est basé sur très peu d'éléments (principalement taille, nombre de lésions, fonction hépatique et état général du patient).

- La TEP à la FCH n'est donc pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-fœtoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

09.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 avril 2010 au 15 mars 2014).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

► Le risque principal de fluorocholine (^{18}F) repose sur l'exposition aux radiations ionisantes pouvant éventuellement induire des cancers ou provoquer 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.

09.3 Données d'utilisation

Selon les données du laboratoire disponibles à fin mai 2016, environ 10 200 examens TEP/TDM avaient été effectués en France avec IASOCHOLINE depuis l'obtention de son AMM en avril 2010. Parmi ces 10 200 examens environ 850 avaient été réalisés pour la caractérisation de nodules hépatiques ou la stadification d'un carcinome hépatocellulaire.

09.4 Résumé & discussion

L'évaluation des performances d'IASOCHOLINE dans le cadre du bilan diagnostique du CHC repose notamment sur une étude comparative, ouverte, de phase III, (Talbot et al.⁸ 2010) dont les résultats ont été analysés par la Commission dans son avis du 4 février 2015.

⁸ Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. J Nucl Med. 2010 Nov;51(11):1699-706.

Dans cette indication, les nouvelles données disponibles issues de la littérature et d'avis d'experts modifient les précédentes évaluations de la Commission sur la valeur diagnostique de cette molécule.

Selon ces données, la TEP à la FCH n'est pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-fœtoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le CHC se développe presque toujours à partir d'une hépatopathie chronique principalement alcoolique ou virale ou métabolique, soit au stade de cirrhose dans environ 90 % des cas, soit à un stade précirrhotique.

Exceptionnellement, le CHC peut survenir sur un foie sain.

En France, l'alcoolisme chronique en est la principale cause, suivie de l'infection par les virus des hépatites C (VHC), la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

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 intention⁹.

- **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 TDM⁹.

- **Biologie**

Le dosage de l'alpha foeto-protéine (αFP) est systématique.

⁹ HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer primitif du foie. Novembre 2010.

Elle est élevée dans 50 à 75 % des cas mais très souvent à titre non spécifique (lorsque inférieure à 200 µg/l). Un taux sérologique normal n'élimine pas le diagnostic.

Elle peut être également utile dans le cadre ultérieur du suivi du patient pour évaluer sa réponse au traitement et pour détecter une éventuelle récurrence.

Aucun autre marqueur biologique n'est utile.

- **Biopsie et examen anatomopathologique**

La ponction-biopsie du foie dirigée sous échographie ou éventuellement sous TDM n'est pas systématique et doit être discutée au cas par cas. La biopsie expose au risque de saignement ou de dissémination tumorale le long du trajet de ponction (moins de 1 % des cas).

La biopsie peut être évitée lorsque les critères diagnostiques non invasifs (radiologiques et biologiques) sont réunis.

Par ailleurs, ces recommandations sont retrouvées dans le Thésaurus national de cancérologie digestive¹⁰ : 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 référence.

Enfin, selon le guide national de bon usage des examens d'imagerie médicale¹¹, 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 pronostique.

En résumé et selon les experts : La TEP à la FCH n'est donc pas un traceur obligatoire dans le bilan pré-thérapeutique mais il s'agit d'un marqueur radiologique à valeur pronostique, notamment en association à l'alpha-fœtoprotéine (facteur pronostique biologique) et la biopsie lorsque celle-ci est réalisée (facteur pronostique histologique) et par conséquent une aide décisionnelle thérapeutique, notamment lorsqu'une greffe est prévue dans un centre de référence de prise en charge du CHC.

¹⁰ Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 7 : Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 30 juillet 2015. [Internet]. [cité 16 janvier 2017]. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>

¹¹ Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Carcinome hépatocellulaire - bilan pré-thérapeutique. 2013 [Internet]. [cité 30 déc 2016]. Disponible sur: <http://gbu.radiologie.fr/>

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ 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 pronostique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe d'autres produits radiopharmaceutiques à base de fluorocholine, ainsi que des alternatives diagnostiques.
- ▀ La TEP à la fluorocholine est un examen additionnel à valeur pronostique, préconisé uniquement une fois le diagnostic de carcinome hépatocellulaire établi.
 - ▀ Intérêt de santé publique :
En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : IASOCHOLINE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le cadre du bilan diagnostique du carcinome hépatocellulaire.

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 :

« 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 favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

IASOCHOLINE 1 GBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine et ayant l'AMM dans l'indication le carcinome hépatocellulaire (FLUOROCHOL et PROSTATEP).

011.3 Population cible

La Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire, a publié le tableau de bord national de médecine nucléaire¹² selon lequel en 2015, **11 557 examens par TEP/TDM avec la fluorocholine** ont été réalisés. Parmi ces examens, il est difficile d'estimer la proportion dans l'indication carcinome hépatocellulaire.

¹² Tableau de bord national de Médecine Nucléaire, Enquête Nationale 2015. [Internet]. [cité 30 déc 2016]. Disponible sur: http://www.sfmn.org/images/pdf/InformationsProfessionnelles/2015_NATIONAL.pdf