

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC

TEKTROTYD 16 µg, trousse pour préparation radiopharmaceutique
Boîte de 1 flacon I + 1 flacon II (CIP : 34009 550 284 2 0)

Laboratoire CIS Bio International

Code ATC	V09IA07 (radiopharmaceutique à usage diagnostique pour détection de tumeur)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine. Après radiomarquage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC obtenue est indiquée chez les patients adultes porteurs de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) pour localiser les tumeurs primitives et leurs métastases. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - des performances diagnostiques de la scintigraphie avec TEKROTYD, - mais de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines, TEKROTYD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe 06.
ISP	TEKROTYD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie diagnostique	La scintigraphie après administration de TEKROTYD est un examen de 1 ^{ère} intention dans le diagnostic et la localisation des tumeurs primitives et des métastases chez les patients atteints de TNE-GEP.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 21/12/2016 Procédure décentralisée (Allemagne) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament radiopharmaceutique ¹ .
Classification ATC	Année 2016 V Divers V09 Agent radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09I Détection de tumeur V09IA Dérivés de Technétium (^{99m} Tc) V09IA07 Technétium (^{99m} Tc) hynic-octréotide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TEKTRITYD 16 microgrammes trousse pour préparation radiopharmaceutique sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. TEKTRITYD est un médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique (en association à la scintigraphie planaire ou tomoscintigraphie monophotonique) dont la substance active, ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, est un analogue de l'hormone peptidique, la somatostatine, marqué au Technétium ^{99m}Tc. Ce marquage est destiné à l'imagerie moléculaire pour la scintigraphie planaire et la tomographie monophotonique (TEMP) indiqué dans le diagnostic des TNE-GEP. TEKTRITYD est produit extemporanément à l'hôpital, le marquage étant réalisé à l'aide d'un générateur de radionucléide ⁹⁹Mo/^{99m}Tc.

L'utilisation de TEKTRITYD entre dans le cadre d'un acte inscrit à la CCAM.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine.

Après radiomarquage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC obtenue est indiquée chez les patients adultes porteurs de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) pour localiser les tumeurs primitives et leurs métastases. »

04 POSOLOGIE

« L'activité recommandée est de 370 à 740 MBq, pour la scintigraphie planaire et la tomoscintigraphie monophotonique (TEMP).

¹ 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 R1333-24 du Code de la Santé Publique.

Adultes

L'activité indiquée est comprise entre 370 à 740 MBq en une seule injection intraveineuse. L'activité à administrer dépend de la sensibilité des appareils disponibles.

Personnes âgées (au-delà de 65 ans)

[...] Aucune adaptation de l'activité n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Il est nécessaire d'évaluer avec précaution l'activité à administrer chez ces patients car l'exposition aux radiations pourrait être plus élevée.

Insuffisance hépatique

La réduction de l'activité en cas d'insuffisance hépatique n'est pas nécessaire.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité et sur l'efficacité du technétium ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC chez la population pédiatrique.»

« L'acquisition des images doit être réalisée 1 à 2 heures puis 4 heures après l'administration intraveineuse. [Selon les besoins cliniques des acquisitions à 15 minutes et 24 heures après l'injection peuvent être requises]. »

05 BESOIN MEDICAL

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont susceptibles de naître en tout point de l'organisme. Les plus fréquentes sont celles de l'intestin grêle, de l'appendice, de l'estomac, du rectum, du pancréas, des bronches. Les autres localisations (côlon, peau, rein, larynx, œsophage, ovaire, vessie) sont moins fréquentes.

La plupart des TNE sont bien différenciées ; les carcinomes neuroendocrines peu différenciés représentant moins de 20% des TNE digestives². Les TNE gastro-entéro-pancréatiques constituent un groupe hétérogène de tumeurs, qui expriment, de façon variable, des récepteurs à la somatostatine. L'expression de ces récepteurs est plus particulièrement présente dans les TNE bien différenciées, bronchiques et gastro-entéro-pancréatiques, en provenance de l'intestin antérieur embryonnaire.

Les TNE sont rares et représentent environ 1% des cancers digestifs. En France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée à 1,1/100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme². L'incidence des TNE digestives augmente. Le nombre de patients incident dépasse les 1 000 cas annuels en France. Du fait de leur survie longue, les TNE sont, après le cancer colorectal, le cancer digestif dont la prévalence est la plus élevée. Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique, principalement au niveau hépatique. La survie globale des malades ayant une TNE bien différenciée se situe autour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans, contre 4,5% à 5 ans pour les tumeurs peu différenciées.

Le diagnostic des TNE inclut des explorations sur 4 plans : des examens morphologiques (imagerie), une analyse anatomopathologique, des examens biologiques et la recherche de prédisposition génétique.

² Walter, T, Scoazec, JY, Lepage C. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hépatogastro 2013; 20: 160-6. D'après les données du registre français qualifié des cancers digestifs, unité INSERM U866, Bourgogne.

Tous les dossiers de malades atteints de TNE doivent être discutés en RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'InCA³.

Les examens d'imagerie (TDM, IRM, TEP, échoendoscopie, scintigraphie) ont pour objectif de détecter et localiser les TNE-GEP et de suivre l'évolution des tumeurs. Les données d'imagerie sont primordiales pour prendre les décisions thérapeutiques adaptées.

Les examens TDM ou IRM sont réalisés systématiquement.

L'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine, qu'il s'agisse de scintigraphie (après administration de TEKROTYD ou OCTREOSCAN) ou de TEP (après administration de SOMAKIT TOC ou IASOTOC), est l'examen diagnostique de 1^{ère} intention des TNE-GEP. Si nécessaire, une imagerie au FDG ou avec des analogues de la DOPA peut être réalisé pour compléter le diagnostic^{4,5}.

Compte tenu des options disponibles dans l'imagerie diagnostique des TNE-GEP, le besoin médical est partiellement couvert mais il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens plus performants et plus accessibles dans la stratégie diagnostique de ces tumeurs.

³ SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie 11. Tumeurs Neuroendocrines digestives mis à jour le 10/03/2016 [Internet] Disponible sur <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives#ancre3294>

⁴ Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7.

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrines Tumors Version 3.2017. 2017 Jun 13

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indications ⁶	Date de l'avis	SMR et ASMR	Prise en charge	Modalités de production	Technique d'imagerie associée	Activité en MBq (Mega Becquerel) Exposition aux radiations (mSievert)
SOMAKIT TOC 40 µg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (⁶⁴ Ga-édotréotide) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	Oui	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après radiomarquage avec la solution de chlorure de gallium (68Ga), la solution de gallium (68Ga) edotréotide obtenue est indiquée pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) de la surexpression de récepteurs de la somatostatine afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP-) bien différenciées confirmées ou suspectées.	En cours	SMR et ASMR : En cours	Non	Marquage avec le radionucléide dans le service de médecine nucléaire à l'aide d'un générateur de ⁶⁸ Ga.	Tomographie par émission de positons. Imagerie réalisée en une seule fois.	4,5 mSv pour l'activité maximale recommandée de 200 MBq chez un patient de 70 kg.
IASOTOC, solution injectable (⁶⁴ Ga-édotréotide) <i>IASON GmbH</i>	Oui	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. IASOTOC se fixe spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine. IASOTOC est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection d'IASOTOC est indiquée comme examen de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une	05/04/2017	SMR : Important ASMR : V	Non	Spécialité livrée « prêt à l'emploi » avec une durée de conservation de 4 heures.	Tomographie par émission de positons. Imagerie réalisée en une seule fois.	4,4 mSV chez l'homme ou 5 mSv chez la femme pour l'activité maximale recommandée de 200 MBq chez un patient de 70 kg.

⁶ Cf. RCP pour les indications complètes

		augmentation de l'expression des récepteurs de la somatostatine est recherchée [en particulier, pour la détection de tumeurs neuroendocrines].						
OCTREOSCAN, poudre et solution pour injection (¹¹¹ In-pentétréotide) <i>Mallinckrodt Medical B.V.</i>	Non	Le pentétréotide ¹¹¹ In se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine. L'OCTREOSCAN est utile dans le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) neuro-endocrines et de tumeurs carcinoïdes, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs ne sont pas visualisées. Chez certains patients atteints de tumeurs G.E.P. ou de tumeurs carcinoïdes, la densité des récepteurs est insuffisante pour permettre une visualisation avec l'OCTREOSCAN. En particulier, la tumeur n'est pas visualisée chez 50% environ des patients atteints d'un insulinome.	04/10/1995	SMR et ASMR : Non applicable	Oui	Le précurseur radiopharmaceutique est livré en flacon et périmé au plus tard 24 heures après sa livraison (24 heures après calibration de l' ¹¹¹ In).	Scintigraphie planaire ou tomoscintigraphie monophotonique. L'acquisition des images nécessite une imagerie 24 heures après l'injection. Dans certains cas une imagerie à 4heures ou 48 heures peut être requise.	12 mSV pour l'activité maximale recommandée de 220 Mbq chez un patient de 70 kg.

*classe pharmaco-thérapeutique

Le FDG et la F-DOPA ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents car l'imagerie avec ces radiopharmaceutiques est recommandée en complément de l'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres modalités d'imagerie morphologiques peuvent être utilisées telles que l'échographie, la radiographie planaire, la tomodensitométrie ou l'IRM. Ces modalités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents car elles sont utilisées en complément de l'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents: l'édotréotide, (IASOTOC et SomaKIT TOC) et le pentétréotide (OCTREOSCAN).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge
Royaume-Uni	Oui
Allemagne	
Espagne	
Italie	
Autriche	
Portugal	

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande sont des données bibliographiques concernant les performances diagnostiques du ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC.

Aucune comparaison directe de la performance technique et diagnostique de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC versus indium ¹¹¹In-pentétréotide n'est fournie dans les études sur les TNE-GEP.⁷

⁷ RCP de TEKTRITYD section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

08.1 Efficacité

Etude	Effectifs N	Objectif	Méthodologie d'utilisation du médicament à l'essai	Etalon de référence	Résultats sur la performance de détection tumorale																					
Imagerie chez des patients avec suspicion ou diagnostic avéré de TNE-GEP																										
Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m} Tc- EDDA/HYNIC TOC ⁸ Artiko et al 2016	495 patients 281 femmes 214 hommes	Analyser les données d'un centre hospitalier obtenus avec le ^{99m} Tc- EDDA/HYNIC-TOC dans le diagnostic, la localisation, la détermination du statut SSTR tumoral ou la surveillance de l'évolution tumorale chez des patients présentant des TNE-GEP.	Scintigraphie du corps entier par TEMP, à 2h et 24h après injection IV de TEKTROTYD couplé à ^{99m} Tc, pour une activité de 740 MBq de ^{99m} Tc TEKTROTYD.	Pour confirmer le diagnostic et calculer le ratio tumeur/ absence de tumeur un scan du corps entier ou d'autres techniques d'imageries ou analyses de laboratoires ont été réalisées pour chaque patient.	<table><tr><th>Critères</th><th colspan="2">Résultats</th></tr><tr><td>Ratio moyen de tissu détecté tumoral / non tumoral pour les vrais positifs. (p<0.001</td><td>TEMP 3,12 +/- 1,13</td><td>Scan corps entier 2,2 +/- 0,75</td></tr><tr><td>spécificité</td><td colspan="2">92%</td></tr><tr><td>sensibilité</td><td colspan="2">80%</td></tr><tr><td>précision</td><td colspan="2">82%</td></tr><tr><td>VPP</td><td colspan="2">98%</td></tr><tr><td>VPN</td><td colspan="2">47%</td></tr></table>	Critères	Résultats		Ratio moyen de tissu détecté tumoral / non tumoral pour les vrais positifs. (p<0.001	TEMP 3,12 +/- 1,13	Scan corps entier 2,2 +/- 0,75	spécificité	92%		sensibilité	80%		précision	82%		VPP	98%		VPN	47%	
					Critères	Résultats																				
					Ratio moyen de tissu détecté tumoral / non tumoral pour les vrais positifs. (p<0.001	TEMP 3,12 +/- 1,13	Scan corps entier 2,2 +/- 0,75																			
					spécificité	92%																				
					sensibilité	80%																				
					précision	82%																				
VPP	98%																									
VPN	47%																									
<u>Conclusion:</u> Ces résultats mettent en avant l'utilité du diagnostic offert par la TEMP réalisé avec injection de ^{99m} Tc-TOC.																										
Specificity and sensitivity of ^{99m} Tc- EDDA/HYNIC- Tyr3-octreotide	56 patients 25 femmes 31	Déterminer la validité du ^{99m} Tc- EDDA/HYNIC-TOC dans le diagnostic et la localisation des TNE-GEP et	^{99m} Tc- EDDA/HYNIC- TOC avec ^{99m} Tc (500-600 MBq)	Pour confirmer le diagnostic réalisation de biopsie et de manière non systématique	<table><tr><th>Critères</th><th colspan="2">Résultats</th></tr><tr><td>spécificité</td><td colspan="2">92,3% IC95% [64-100] (p<0,05)</td></tr><tr><td>sensibilité</td><td colspan="2">88,4% IC95% [78-97] (p<0,05)</td></tr></table>	Critères	Résultats		spécificité	92,3% IC95% [64-100] (p<0,05)		sensibilité	88,4% IC95% [78-97] (p<0,05)													
					Critères	Résultats																				
					spécificité	92,3% IC95% [64-100] (p<0,05)																				
sensibilité	88,4% IC95% [78-97] (p<0,05)																									

⁸ Artiko et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC TOC. Nucl Med Rev 2016; 19, 2: 99–103.

(^{99m} Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors ⁹ Sepúldeva-Méndez et al 09/2011	hommes	métastases associées, en termes de spécificité, de sensibilité et la cohérence avec la biopsie et de manière non systématique d'autres étalons d'imagerie chez des patients avec suspicion de TNE-GEP.		utilisation d'autres étalons d'imagerie.	<table><tr><td>précision</td><td>73% IC95% [60-84] (p<0,05)</td></tr><tr><td>VPP</td><td>97,4% IC95% [87-100]</td></tr><tr><td>VPN</td><td>70,6% IC95% [48-93]</td></tr></table>	précision	73% IC95% [60-84] (p<0,05)	VPP	97,4% IC95% [87-100]	VPN	70,6% IC95% [48-93]										
	précision	73% IC95% [60-84] (p<0,05)																			
VPP	97,4% IC95% [87-100]																				
VPN	70,6% IC95% [48-93]																				
<u>Conclusion</u> : Cette étude illustre que l'utilisation du ^{99m} Tc-TOC apporte des résultats cohérents par rapport aux étalons choisis (biopsie et autre imagerie).																					
^{99m} Tc-OCTREOTIDE en patientes con tumores neuroendocrino s gastroentero-pancreaticos ¹⁰ Gomez Milagros et al 2010	32 patients	Evaluer la valeur diagnostique de la scintigraphie avec ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC pour les lésions primaires et secondaires chez des patients avec confirmation histologique ou suspicion clinique de TNE-GEP.	TEMP, 4 heures après l'injection intraveineuse du traceur ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC (740-925 MBq).	Scan du corps entier complété par des images segmentaires de l'abdomen et du pelvis.	La scintigraphie avec ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC chez les patients présentant une TNE-GEP a montré une précision diagnostique de 97% pour la détection des lésions primaires, 91% pour la détection des lésions secondaires et 94% pour la détection globale des lésions.																
	17 femmes 15 hommes				Performance diagnostique de la scintigraphie avec ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC dans les TNE-GEP pour la détection des lésions primaires et secondaires : <table><tr><td></td><td>Sensibilité (%)</td><td>Spécificité (%)</td><td>VPP (%)</td><td>VPN (%)</td></tr><tr><td>Lésions Primaires</td><td>94</td><td>100</td><td>100</td><td>94</td></tr><tr><td>Lésions Secondaires</td><td>79</td><td>100</td><td>100</td><td>86</td></tr><tr><td>Globale</td><td>87</td><td>100</td><td>100</td><td>89</td></tr></table>		Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Lésions Primaires	94	100	100	94	Lésions Secondaires	79	100	100	86	Globale
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)																	
Lésions Primaires	94	100	100	94																	
Lésions Secondaires	79	100	100	86																	
Globale	87	100	100	89																	
^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-	88 patients	Evaluer le ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC	Chez tous les patients, imagerie	Chez 68 patients images																	

⁹ Sepulveda-Mendez *et al.* Specificity and sensitivity of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr³-octreotide (^{99m}Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors. Nuclear Medicine Communications 2012, 33:69-79.

¹⁰ Gomez *et al.* ^{99m}Tc-OCTREOTIDE en patientes con tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreaticos. Acta Gastroenterol Latinoam 2010; 40:332-338.

Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors¹¹ Gabriel et al 09/2005	37 femmes 51 hommes	pour classifier et localiser les TNE-GEP, en termes de sensibilité, de spécificité et de précision.	par TEMP après injection intraveineuse de ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC pour une activité d'environ 400 MBq.	segmentaires de l'abdomen à 2h après l'injection. Pour 20 patients pas d'images segmentaires à 2 h (motif précisé dans l'article). Chez tous les patients scan du corps entier 4h après l'injection.	<table><tr><th>Critères</th><th>Résultats TEMP avec ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC</th><th>Résultats scan du corps entier</th></tr><tr><td>spécificité</td><td>94,4% (17/18 patients)</td><td>94,4% (17/18)</td></tr><tr><td>sensibilité</td><td>80% (50/76 patients)</td><td>64,7% (44/68 patients)</td></tr><tr><td>précision</td><td>82,9% (73/88 patients)</td><td>70,9% (61/86 patients)</td></tr></table>	Critères	Résultats TEMP avec ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC	Résultats scan du corps entier	spécificité	94,4% (17/18 patients)	94,4% (17/18)	sensibilité	80% (50/76 patients)	64,7% (44/68 patients)	précision	82,9% (73/88 patients)	70,9% (61/86 patients)
					Critères	Résultats TEMP avec ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC	Résultats scan du corps entier										
					spécificité	94,4% (17/18 patients)	94,4% (17/18)										
					sensibilité	80% (50/76 patients)	64,7% (44/68 patients)										
					précision	82,9% (73/88 patients)	70,9% (61/86 patients)										
<u>Conclusion:</u> le ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC offre une grande qualité de résultats pour le diagnostic des TEN-GEP, spécialement pour les lésions abdominales.																	

Imagerie chez des patients avec différents carcinomes ou adénomes, sans diagnostic de TNE-GEP

^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m} Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹ In-labelled octreotide derivatives ¹² Decristoforo et al	10 patients 7 femmes 3 hommes	Etude clinique comparative	Pour tous les patients : Imagerie à 15 minutes et 4 heures après l'injection intraveineuse de ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC pour une activité de 200 à 300 MBq de ^{99m} Tc.	Pour 5 patients utilisation de ¹¹¹ In-DTPA à une activité de 175 MBq .	Ratio tumeurs par organe observées entre ^{99m} Tc et comparateur à l' ¹¹¹ In. Pour les 3 organes présentés ci-dessous, p<0,05 considéré significatif.															
		Comparer le ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC Vs ¹¹¹ In-DTPA ou ¹¹¹ In-DOTA-TOC en termes de paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et de qualité de résultats chez des patients avec un diagnostic confirmé de carcinome	Pour 7 patients imagerie complémentaire à 1h et 2h.	Pour 5 autres patients utilisation de ¹¹¹ In-DOTA-TOC à une activité de 150 MBq.																
		<table><tr><th>Ratio tumeurs par organe</th><th colspan="2">Radiomarqueurs utilisé pour l'imagerie</th></tr><tr><th>Organe</th><th>^{99m}Tc</th><th>¹¹¹In</th></tr><tr><td>Rein</td><td>5,13</td><td>2,23</td></tr><tr><td>Cœur</td><td>13,00</td><td>5,63</td></tr><tr><td>Foie</td><td>2,44</td><td>2,17</td></tr></table>				Ratio tumeurs par organe	Radiomarqueurs utilisé pour l'imagerie		Organe	^{99m} Tc	¹¹¹ In	Rein	5,13	2,23	Cœur	13,00	5,63	Foie	2,44	2,17
		Ratio tumeurs par organe	Radiomarqueurs utilisé pour l'imagerie																	
		Organe	^{99m} Tc	¹¹¹ In																
		Rein	5,13	2,23																
		Cœur	13,00	5,63																
Foie	2,44	2,17																		
D'un point de vue pharmacocinétique, les résultats entre les bras ^{99m} Tc et ¹¹¹ In sont très similaires. Malgré la différence des ratios observés, le modèle de biodistribution et la clairance des bras sont comparables.																				
Il est également à noter que les lésions sont plus clairement visibles 2 et 4h après l'injection. Aussi, la performance d'imagerie semble dépendre fortement du système de co-ligands (HYNIC & EDDA).																				
<u>Conclusion:</u> les propriétés d'imagerie de ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC apparaissent être avantageuses, en termes de ratio tumeur/organe observée, le nombre total																				

¹¹ Gabriel et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. Q J Nucl Med mol imaging 2005; 49:237-44.

¹² Decristoforo et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives. Eur J Nucl Med 2000 ; 27:1318-25.

06/2000		digestif ou thyroïdien (avec ou sans métastases), ou un adénome fonctionnel.			de tumeurs observées, de disponibilité et de prix, par rapport aux comparateurs dérivés du ¹¹¹ In-octréotide.
---------	--	--	--	--	--

IV : Intraveineuse ; SSTR ; Expression des récepteurs à la somatostatine ; TNE: tumeur neuroendocrine ; TNE-GEP: tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique ; TEMP: tomographie par émission monophotonique ; TEP: tomographie par émission de positons ; TEP/TDM: tomographie par émission de positons couplée avec tomodensitométrie ; VPP = Valeur prédictive positive ; VPN = Valeur prédictive négative ; TDM: tomodensitométrie ; TEMP/TDM: tomographie par émission monophotonique couplée avec tomodensitométrie

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté pour le ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC dans la littérature.

8.2.2 Données issues du PGR

Les risques potentiels suivis en routine dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM sont l'hypersensibilité, le risque de mauvaise interprétation de l'imagerie, la toxicité embryofœtale et l'impact sur la fertilité ainsi que l'exposition professionnelle et non-intentionnelle. Il n'y a aucun risque important identifié.

8.2.3 Données issues du RCP

« L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancers et au développement d'anomalies congénitales. La dose efficace étant d'environ 3,7 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 740 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces événements indésirables est considérée comme faible. »

08.3 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni 5 études avec étalon de vérité, pour étayer les performances diagnostiques de TEKTRITYD dans les tumeurs neuroendocrines. Ces études portaient sur la détection, la stadification ou le suivi thérapeutique de TNE gastro-entéro-pancréatique.

Quatre études présentent les résultats sur la sensibilité, la spécificité et la précision du ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC.

L'étude portant sur le plus grand nombre de patients (n=495) indique une spécificité de 92% et une sensibilité de 80%. Les résultats obtenus dans les autres études portant sur de plus faibles effectifs sont cohérents avec ces résultats.

Aucune comparaison directe de la performance technique et diagnostique de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC versus indium ^{111}In -pentétréotide n'a été fournie dans les études sur les TNE-GEP.⁷

Une étude a comparé le ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC par rapport aux dérivés de ^{111}In -octréotide sur des critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le faible échantillon de patients (n=10) et les multiples critères analysés dans cette étude non-randomisée limitent fortement le niveau de preuve des résultats observés.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal de tolérance.

Compte tenu :

- des études disponibles, rétrospectives ou reposant sur de faibles effectifs, ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quand à un éventuel avantage diagnostique de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC par rapport à ses comparateurs,
- du radiomarquage réalisé dans le service de médecine nucléaire,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie ou sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des TNE,

TEKTRITYD n'apporte pas de réponse au besoin non couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Il n'y a pas d'études en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Le diagnostic des TNE inclut des explorations sur 4 plans: des examens morphologiques (imagerie), une analyse anatomopathologique, des examens biologiques et la recherche de prédisposition génétique.

Tous les dossiers de malades atteints de TNE doivent être discutés en RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'InCA³.

Les examens d'imagerie (TDM, IRM, TEP, échoendoscopie, scintigraphie) ont pour objectif de détecter et localiser les TNE-GEP et de suivre l'évolution des tumeurs. Les données d'imagerie sont primordiales pour prendre les décisions thérapeutiques adaptées.

Les examens TDM ou IRM sont réalisés systématiquement.

L'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine, qu'il s'agisse de scintigraphie (après administration de TEKTRITYD ou OCTREOSCAN) ou de TEP (après administration de SOMAKIT TOC ou IASOTOC), est l'examen diagnostique de 1^{ère} intention des TNE-GEP. Si nécessaire, une imagerie au FDG ou avec des analogues de la DOPA peut être réalisé pour compléter le diagnostic^{4,5}.

Place de TEKTRITYD dans la stratégie diagnostique :

La scintigraphie avec TEKTRITYD est un examen de 1^{ère} intention dans le diagnostic et la localisation des tumeurs primitives et des métastases chez les patients atteints de TNE-GEP.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité des affections est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les maladies recherchées par ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC sont des maladies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant profondément la qualité de vie.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe d'autres examens d'imagerie et d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

► Parmi les examens diagnostiques disponibles, la scintigraphie à TEKTRITYD a une place dans la localisation des tumeurs primitives et des métastases chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) sans possibilité de le hiérarchiser vis-à-vis des autres imageries basées sur les récepteurs à la somatostatine (cf. paragraphe 0).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration robuste d'un gain de performance diagnostique de TEKTRITYD par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ou aux examens conventionnels d'imagerie, il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle,
- de l'absence d'impact direct ou indirect démontré de TEKTRITYD sur la mortalité, la morbidité, le handicap, la qualité de vie des patients atteints de tumeur neuroendocrine,
- de l'absence de données identifiées sur l'impact éventuel de TEKTRITYD sur l'organisation du système de soins,
- du niveau de preuve insuffisant pour conclure sur l'intérêt de TEKTRITYD dans la couverture du besoin identifié,

TEKTRITYD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TEKTRITYD est important dans les indications de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des performances diagnostiques de la scintigraphie avec TEKTRITYD,
- mais de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines,

TEKTRITYD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe 06.

010.3 Population cible

L'incidence des tumeurs neuroendocrines est d'environ 5,25/100 000⁴, soit environ 3 500 nouveaux cas par an en France. Bien qu'ayant un taux d'incidence faible, les TNE sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence du fait de leur relative longue survie (survie globale de 40% à 10 ans), et sont le 2^{ème} cancer le plus prévalent après le cancer colorectal². La prévalence est estimée à 35/100000⁴, soit 23 310 patients. L'évolution des TNE est lente, aussi une réévaluation de l'extension de la maladie par l'imagerie fonctionnelle de l'expression des récepteurs de la somatostatine est indiquée tous les 2-3 ans pour chaque patient. Cela correspondrait à un nombre théorique d'examens d'environ 7 770 – 11 655 par an (en moyenne 9 713).

Selon avis d'expert, la population cible serait d'environ 5 000 examens par an.

Estimation

La population cible devrait être d'environ 5 000 examens par an.