

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 27 juin 2018

Fluciclovine (^{18}F)**AXUMIN 1 600 MBq/mL, solution injectable**

B/1 Flacon de 1,0 à 10 ml (CIP : 34009 550 448 8 8)

B/1 Flacon de 1,0 à 15 ml (CIP : 34009 550 546 2 7)

AXUMIN 3 200 MBq/mL, solution injectable

B/1 Flacon de 1,0 à 10 ml (CIP : 34009 550 448 9 5)

B/1 Flacon de 1,0 à 15 ml (CIP : 34009 550 546 3 4)

Laboratoire Advanced Accelerator Applications

Code ATC	V09IX12 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. AXUMIN est indiqué pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA après un traitement à visée curative de première ligne. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de la TEP, voir les rubriques 4.4 et 5.1. »

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - les performances diagnostiques d'AXUMIN, notamment documentées dans 2 études versus histologie, - les incertitudes et l'hétérogénéité des résultats avec une VPP d'environ 60 % à l'échelle des lésions mesurés dans 2 études par rapport à l'histologie, une sensibilité comprise entre 47 et 100 % et une spécificité entre 30 et 100 %, - l'absence de comparaison versus la TEP à 18F-fluorocholine, comparateur cliniquement pertinent, - l'absence de données à ce jour documentant les conséquences cliniques de prise en charge du patient suite au diagnostic par AXUMIN, la Commission considère que la TEP avec AXUMIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu, (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents tel que la TEP à la fluorocholine.
ISP	AXUMIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En cas de suspicion de récurrence du cancer de la prostate sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA, la TEP avec AXUMIN peut être réalisée en alternative de la TEP à la fluorocholine en 1ère intention. La Commission souligne les avantages organisationnels de la TEP à la fluciclovine par rapport à la TEP à la fluorocholine avec un examen réalisable en une seule acquisition rapidement après l'injection.
Recommandations	<u>Demande de données</u> Compte tenu des incertitudes et de l'hétérogénéité des performances diagnostiques d'AXUMIN rapportées dans les études, en particulier concernant le taux de faux positifs, la Commission souhaite que des données complémentaires soient obtenues dans un délai maximal de 5 ans sous forme d'un registre prospectif incluant les patients avec un PSA bas (≤ 2 ng/ml) pour lesquels la récurrence est localisée au niveau de la loge prostatique. Une analyse histologique devra être systématiquement réalisée afin de confirmer la récurrence du cancer de la prostate. L'impact du diagnostic sur la prise en charge des patients devra également être collecté dans ce registre. La Commission souhaite également être destinataire des résultats des études en cours portant sur l'impact de la TEP à 18F-fluciclovine sur la prise en charge des patients.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22 mai 2017 (procédure centralisée) L'AMM est associée à un PGR.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament radiopharmaceutique ¹	
Classification ATC	V V09 V09I V09IX V09IX12	Divers Radiopharmaceutique à usage diagnostique Détection de tumeur Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection de tumeur Fluciclovine (¹⁸ F)

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'AXUMIN sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Cette spécialité à base de ¹⁸F-fluciclovine, un acide aminé de synthèse, est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, utilisée pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) dans la détection d'une récurrence du cancer de la prostate. La fixation par les tumeurs est rapide, le contraste maximal entre le tissu tumoral et le tissu sain est observé 4 à 10 minutes après l'injection, se maintient environ 30 minutes, et la fixation tumorale moyenne diminue de 61 % au bout de 90 minutes². Son élimination est essentiellement rénale et lente (environ 5 % de la radioactivité en 24 heures)².

L'utilisation d'AXUMIN entre dans le cadre d'un acte inscrit à la CCAM (acte ZZQL016), réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

AXUMIN est indiqué pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA après un traitement à visée curative de première ligne.

Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de la TEP, voir les rubriques 4.4 et 5.1. »

04 POSOLOGIE

« Adultes

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.

² Résumé des Caractéristiques du Produit AXUMIN, rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.

L'activité recommandée chez l'adulte est de 370 MBq de fluciclovine (^{18}F).

Insuffisance rénale et hépatique

Axumin n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

L'activité à administrer doit être évaluée attentivement car une augmentation de l'exposition aux rayonnements est possible chez ces patients.

Sujets âgés

Aucun ajustement de l'activité n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de la fluciclovine (^{18}F) dans la population pédiatrique. »

05 BESOIN DIAGNOSTIQUE

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement après 65 ans. En France métropolitaine en 2013, 48 427 nouveaux cas ont été diagnostiqués³. La survie globale à 5 ans est de 93 % (mesuré sur la période 2005-2010). Sa mortalité diminue régulièrement depuis 1990.

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, dosage sanguin du PSA (antigène spécifique de la prostate) et pour confirmer le diagnostic, une biopsie de la glande prostatique⁴. Lorsque les biopsies sont positives, un bilan d'extension est réalisé. L'IRM pelvi-prostatique permet d'évaluer l'extension locale, à proximité de la prostate, et le scanner thoraco-abdomino-pelvien, ainsi que la scintigraphie corps entier vont permettre de rechercher d'éventuelles métastases à distance⁵. La TEP du squelette, ou TEP à la choline ou son analogue fluoré sont à utiliser dans certains cas particulier, notamment en cas d'adénocarcinomes à haut risque métastatique⁶.

Les options thérapeutiques de prise en charge des cancers localisés sont la prostatectomie, la radiothérapie ou la cryothérapie.

Après un premier traitement, le risque de récurrence biochimique, se manifestant par une élévation du taux de PSA est compris entre 27 et 53 %⁴. L'élévation du taux de PSA précède généralement une progression métastatique du cancer. C'est pourquoi après un premier traitement, les patients sont suivis activement, avec notamment une mesure du taux de PSA. Cependant d'autres facteurs (volume prostatique, inflammation, infections, contraintes mécaniques) peuvent augmenter le taux sanguin de PSA. A noter également que certains cancers de la prostate peuvent se développer sans s'accompagner d'une augmentation du taux de PSA dans le sang. Le PSA est un marqueur ni spécifique, ni sensible du cancer de la prostate, mais il est utile car il permet de sélectionner les hommes chez lesquels une biopsie est indiquée⁷.

La localisation de la récurrence du cancer par une technique d'imagerie est nécessaire car elle contribue à définir le grade du cancer, le pronostic de la maladie et le choix du traitement⁴. Plusieurs techniques d'imageries peuvent être envisagées: IRM, échographie, scanner, TEP.

Les métastases osseuses sont les plus fréquentes localisations après un cancer primitif de la prostate. D'après le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale, mis à jour en 2013,

³ INCA Le cancer de la prostate. Disponible en ligne sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 25/05/2018)

⁴ EPAR Assessment report AXUMIN Procedure N° EMEA/H/C/004197/0000

⁵ INCA Diagnostic d'un cancer de la prostate. La démarche diagnostique. Disponible en ligne sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial>

⁶ Guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale. <http://gbu.radiologie.fr/>

⁷ Cancer de la prostate. Collection numérique Inserm. Disponible en ligne sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=74> (consulté le 28/05/2018)

pour le suivi du cancer de la prostate après un premier traitement, les techniques de référence pour l'imagerie osseuse sont la scintigraphie osseuse et la TEP (tomographie par émission de positons) à la choline ou son analogue fluoré⁶.

Le besoin médical dans la détection de récurrences du cancer de la prostate est partiellement couvert car bien qu'il existe des alternatives disponibles (scintigraphie osseuse, TEP-FDG, TEP-fluorocholine), il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs d'AXUMIN sont les spécialités utilisés dans la détection de récurrence du cancer de la prostate, incluant la détection des métastases osseuses.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEP-FCH (TEP à la fluorocholine)					
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (¹⁸ F-fluorocholine) <i>CIS Bio International</i>	[...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).	17/02/2016	Important	FLUOROCHOLINE (¹⁸ F) CIS BIO INTERNATIONAL 225 MBq/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.	oui
FLUOROCHOL 222 MBq/mL (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Advanced Accelerator Applications</i>		06/04/2016		FLUOROCHOL 222 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine (IASOCHOLINE et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	oui
PROSTATEP 500 MBq/mL (¹⁸ F-fluorocholine) <i>CylcoPharma</i>		08/02/2017		PROSTATEP 500 MBq/mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine indiquées dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque (IASOCHOLINE, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL).	oui
IASOCHOLINE (¹⁸ F-fluorocholine) <i>Iason</i>	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
TEP-NaF (TEP au fluorure de sodium)					
CISNAF (fluorure de sodium) <i>CIS Bio International</i>	Recherche des métastases osseuses dans les cancers prostatiques, sein et poumon.	22/09/2010	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à la scintigraphie au technétium dans la détection des métastases osseuses des cancers du poumon, de la prostate et du sein	oui
IASOFLU (fluorure de sodium) <i>Iason</i>	Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer chez l'adulte.	09/03/2011	Important	ASMR V par rapport à CISNAF dans ses indications.	oui
NaF METATRACE (fluorure de sodium) <i>Petnet Solutions</i>	Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer chez l'adulte.	11/06/2014	Important	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 Comparateurs non médicamenteux

Les autres techniques d'imageries classiques (IRM, échographie, scanner) peuvent également être utilisés, le choix d'une technique par rapport à l'autre se faisant sur la base des Recommandations du Guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale⁶.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau, et les techniques d'imageries sans administration de médicaments, sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	AIFA : Commission de Juillet 2017. En attente de publication au Journal Officiel	Indication AMM Européenne
Norvège	Prise en charge et remboursement acceptés le 01 aout 2017 par la Norwegian Medicines Agency (NoMA)	Indication AMM Européenne
Autriche	PGR validé par l'Austrian Medicines and Medical Devices Agency- 19 sept 2017	Indication AMM européenne
Belgique	En cours	Indication AMM européenne
Royaume Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Espagne	En cours	

A noter qu'AXUMIN a l'AMM aux Etats-Unis depuis mai 2016.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 11 études pour appuyer sa demande :

- 6 ne seront pas décrites en raison du comparateur qui n'a pas l'AMM en Europe :
 - o 2 études versus la scintigraphie couplée au scanner (TEMP/TDM) ¹¹¹In-Capromab (PROSTASCINT)^{8,9},
 - o 4 études versus la TEP à ¹¹C-Choline, 3 issues de la littérature^{10,11,12}, et une étude clinique BED-007¹³.
- 5 études sont prises en compte dans cet avis:
 - o étude Emory, prospective, non-randomisée, en ouvert, comparant les performances diagnostiques de la TEP avec ¹⁸F-fluciclovine à l'histopathologie.
 - o étude BED-002, avec observateur en aveugle, comparant les performances diagnostiques de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine par rapport soit à l'histopathologie

⁸ Schuster DM, Nieh PT et al. Anti-3-[18F] FACBC positron emission tomography computerized tomography and ¹¹¹In-capromab pendetide single photon emission tomography-computerized tomography in recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. J Urol 2014; 191:1446-53.

⁹ Schuster DM, Savir-Baruch B et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT and ¹¹¹In-capromab pendetide SPECT/CT. Radiology 2011; 259:852-61.

¹⁰ Nanni C, Zanoni L et al. ¹⁸F-FACBC (anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus ¹¹C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective clinical trial. Eur J Nucl Med 2016; 43:1601-10.

¹¹ Nanni C, Schiavina R et al. ¹⁸F-fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to ¹¹C-choline PET/CT. Clin Nucl Med 2015; 40: e386-91.

¹² Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, et al. ¹⁸F-FACBC compared with ¹¹C-choline PET/CT in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy: a prospective study in 28 patients. Clin Genitourin Cancer 2014; 12:106-10.

¹³ Etude BED-007: A study to conduct an image evaluation of ¹¹C-Choline PET Images.

(standard de vérité) soit à la ^{11}C -choline (hors AMM en France, les données relatives à cette comparaison ne seront donc pas présentées).

- o étude de cohorte rétrospective BED-001¹⁴, intégrant plusieurs études prospectives, réalisées dans 4 centres distincts pour évaluer les performances diagnostiques de la TEP avec ^{18}F -fluciclovine.
- o étude rétrospective, comparant la TEP à ^{18}F -fluciclovine par rapport au scanner thoraco-abdomino-pelvien en termes de détection des récidives locales et extra-prostatiques¹⁵.
- o étude randomisée, prospective, monocentrique, comparant les modifications de programme de traitement (volume cible de radiothérapie) avant/après la réalisation de la TEP à ^{18}F -fluciclovine¹⁶. A noter que cette étude est toujours en cours concernant son critère de jugement principal (la survie sans progression à 3 ans). Seules les données sur 2 critères de jugement secondaires sont disponibles et donc présentées.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel sur les critères de performance diagnostique

Tous les calculs de performance diagnostique sont réalisés à partir de ce tableau :

		Standard de vérité*		
		Positif	Négatif	
Technique d'imagerie	Positif	a (vrai positif)	b (faux positif)	a+b
	Négatif	c (faux négatif)	d (vrai négatif)	c+d
		a+c	b+d	n

*Dans cet avis, le standard de vérité est l'examen histologique.

Parmi les mesures effectuées dans les études de performance diagnostique d'AXUMIN on trouve :

- la sensibilité = $a / (a+c)$
- la spécificité = $d / (d+b)$
- la valeur Prédictive Positive VPP = $a / (a+b)$
- la valeur prédictive négative VPN = $d / (d+c)$
- le taux de détection = $(a+b) / n$

8.1.2 Etude Emory sur les performances diagnostiques de la TEP à ^{18}F -fluciclovine par rapport à l'histologie

Etude Emory dans la détection de récidive de cancer de la prostate par rapport à un standard de vérité	
Objectif principal de l'étude	Evaluer la performance de la TEP avec (^{18}F) fluciclovine pour détecter une récidive de cancer de la prostate, localisé dans la région de la loge prostatique par rapport à un examen histologique (standard de vérité).
Méthode	Etude prospective, non-randomisée, en ouvert ¹⁷ , simple bras.
Critères d'inclusion	Patients ayant eu un cancer de la prostate traité par prostatectomie ou radiothérapie dans un délai de 2 ans à 3 mois avant la visite initiale.

¹⁴ Bach-Gansmo T, Nanni C et al. Multisite experience of the safety, detection rate and diagnostic performance of fluciclovine (^{18}F) positron emission tomography/computerized tomography imaging in the staging of biochemically recurrent prostate cancer. J Urol 2017; 197:676–83.

¹⁵ Odewole OA, Tade FI et al. Recurrent prostate cancer detection with anti- ^{18}F FACBC PET/CT: comparison with CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43:1773–83.

¹⁶ Jani A, Schreibmann E et al. Impact of ^{18}F -Fluciclovine PET on target volume definition for postprostatectomy salvage radiotherapy: initial findings from a randomized trial. J Nucl Med 2017; 58:412-418.

¹⁷ Pour une majorité des patients (n = 115), l'interprétation des imageries était réalisée en aveugle par rapport aux résultats des autres imageries et de l'examen histologique.

	• Patients pour lesquels une récurrence de cancer de la prostate était suspectée selon les critères de l'ASTRO¹⁸ • Patients ≥ 18 ans
Déroulement de l'étude	Chez des patients à jeun depuis 4 heures et hydratés, 370 MBq de ¹⁸F-fluciclovine étaient injectés en bolus IV, puis 3 phases d'imageries étaient réalisées : - en phase précoce (5 - 16 minutes après l'injection) - en phase tardive (17 - 28 minutes après l'injection) - en 2^{ème} phase tardive (29 - 40 minutes après l'injection) A chaque phase d'imagerie, 3 acquisitions étaient faites pour couvrir la zone du pelvis, jusqu'au-dessus des reins. Un observateur expérimenté (qualification non précisée) était responsable de l'interprétation des images. Lorsqu'une zone était considérée positive à la TEP à ¹⁸F-fluciclovine, une biopsie de la loge prostatique était réalisée pour validation. Les zones positives étaient confirmées comme étant de vrais positifs lorsque les valeurs de PSA diminuaient (pas de valeur seuil ni de délai établi) après la réalisation d'un traitement ou si le résultat positif était corrélé avec une autre imagerie¹⁹ réalisée 3 mois avant ou 6 mois après la TEP à ¹⁸F-fluciclovine. Pour établir un vrai négatif, les résultats devaient être confirmés par un examen histologique, des valeurs de PSA restant stable sans traitement ou avec une corrélation de résultats négatifs observés avec une autre modalité d'imagerie dans les 6 mois suivant la TEP à ¹⁸F-fluciclovine
Critère de jugement principal	Evaluer la valeur prédictive positive (VPP) au niveau de la lésion comparé à une validation histologique (standard de vérité).
Parmi les critères de jugement secondaires	• Evaluer le taux de détection, la sensibilité, spécificité et la valeur prédictive négative (VPN), au niveau lésionnel²⁰, régional²¹ et à l'échelle du patient comparé à une validation histologique (standard de vérité). • Evaluer le taux de détection, la sensibilité, spécificité, VPP et VPN, au niveau local, régional et à l'échelle du patient par rapport à une référence standard comprenant : - une validation histologique et/ou - des résultats issus d'un autre examen d'imagerie réalisé 3 mois avant ou 6 mois après la TEP à ¹⁸F-fluciclovine et/ou - une mesure du taux de PSA après traitement. • Concordance entre la TEP à ¹⁸F-fluciclovine et les autres imageries. • Evaluer la VPP au niveau régional. La tolérance était évaluée à partir d'examen de laboratoire (hématologie, biochimie, coagulation, examen d'urine), suivi des signes vitaux et échocardiogramme.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Au total, 85 patients devaient être inclus pour démontrer une différence sur la VPP ≥

¹⁸ Critères de la Société Américaine de Radiologie et d'Oncologie :

- 3 augmentations successives du PSA, ou
- augmentation d'au moins 2 ng/mL au-dessus du nadir après la radiothérapie, et/ou
- valeur absolue du PSA d'au moins 3 ng/mL après la prostatectomie.

¹⁹ Les autres imageries pouvaient être : IRM, tomodensitométrie avec ou sans produit de contraste, scintigraphie osseuse, TEP avec d'autres marqueurs tel que ¹¹¹In-capromab-pendetide (PROSTASCINT, qui n'a pas l'AMM en France)

²⁰ 7 localisation de lésions ont été définies : prostate et loge prostatique ; ganglions lymphatique au-dessus du diaphragme ; ganglions lymphatique en dessous du diaphragme ; os du crâne ; os du cou et de la cage thoracique ; os sous le diaphragme, tissus mous et parenchymateux.

²¹ 4 régions principales ont été définies:

- région 1 : prostate et loge prostatique
- région 2 : ganglions lymphatiques pelvien
- région 3 : autres régions ganglionnaire, osseuse ou tissus mous
- région 4 : extra-prostatique, incluant les régions 2 et 3

La région 4 est également composée de 4 sous-régions :

- région 5 : ganglions lymphatiques non-pelvien
- région 6 : location osseuse
- région 7 : tissus mous et parenchymateux
- région 8 : autres localisations

	50 % (critère de jugement principal). Par ailleurs, 128 imageries étaient nécessaires pour mettre en évidence une amélioration de la spécificité et la sensibilité de 12,5 % avec une puissance de 0,94. En considérant 15 % de données manquantes, soit 109 patients, la puissance serait de 0,90 pour la spécificité et la sensibilité.
Analyse statistique	Tous les tests étaient réalisés avec un intervalle de confiance bilatéral de 95 %, calculés avec la méthode de Clopper et Pearson, en assumant un risque $\alpha = 5\%$ pour chaque analyse, sans hiérarchisation ni répartition du risque α . Les analyses étaient effectuées au niveau lésionnel, régional et à l'échelle du patient.

Résultats :

Les patients ont été inclus de novembre 2007 à juillet 2012. Au total, 6 amendements au protocole ont été réalisés, précisant notamment les critères d'inclusion et autorisant les patients ayant des résultats négatifs après une première TEP à ^{18}F -fluciclovine et des taux de PSA augmenté, à réaliser une seconde TEP à ^{18}F -fluciclovine.

► Caractéristiques des patients

Au total, 371 lésions ont été comptabilisées chez 137 patients inclus dans l'étude, avec un âge moyen de 66,6 ans. Le taux médian de PSA mesuré chez 125 patients était de 2,920 ng/mL (compris entre 0,05 et 44,76).

Selon la classification de D'Amico (cf. Tableau 6), 6/137 (4,4 %) patients étaient à faible risque de récurrence, 40/137 (29,2 %) étaient à risque intermédiaire, 30/137 (21,9 %) étaient à risque élevé, et pour 61/137 (44,5 %) patients le niveau de risque était indéterminé. Le nombre de TEP à ^{18}F -fluciclovine réalisé a été de 149, chez ces 137 patients. Par ailleurs, 22 patients n'avaient pas eu d'examen histologique, et par conséquent les analyses d'efficacité n'ont pu être réalisées que sur 115 patients. Sur ces 115 patients, au moins une TEP à la ^{18}F -fluciclovine et un examen histopathologique était disponible pour 106 d'entre eux. Mais pour 1 patient, l'examineur n'a pas pu déterminer si l'imagerie était positive ou négative, le résultat est donc resté indéterminé. Il y a donc eu 105 patients analysés pour l'évaluation des critères de jugement secondaires versus standard de vérité.

Pour 14 patients additionnels, d'autres modalités d'imagerie obtenues dans les 6 mois ou des valeurs de PSA étaient disponibles. Par conséquent, il y a eu 125 patients analysés pour l'évaluation des critères de jugement secondaires versus référence standard.

► Performances diagnostiques

La valeur prédictive positive (VPP) au niveau de la lésion comparé à une validation histologique (standard de vérité) a été de : 60,6 % ($\text{IC}_{95\%} = [53,6 ; 67,3]$).

Les autres données comparées à l'histopathologie et à une référence standard¹⁹ sont présentées dans le Tableau 1. Ces données sont considérées descriptives en l'absence de méthodologie clairement définie pour la répartition du risque α .

Tableau 1 : Performance diagnostique de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine comparé à l'histopathologie chez des patients avec récurrence de cancer de la prostate dans l'étude Emory

	Lésions	Région ^{*,21}					
		prostate et loge prostatique (région 1)		ganglions lymphatiques pelviens (région 2)		région extra-prostatique (région 4)	
		Versus histologie	Versus référence standard	Versus histologie	Versus référence standard	Versus histologie	Versus référence standard
n	371	97	125	24	116	29	125
vrai positif n (%)	126 (34,0)	57 (58,8)	78 (62,4)	23 (95,8)	28 (24,1)	27 (93,1)	32 (25,6)
faux positif n (%)	82 (22,1)	27 (27,8)	22 (17,6)	1 (4,2)	8 (6,9)	2 (6,9)	9 (7,2)
vrai négatif n (%)	131 (35,3)	12 (12,4)	21 (16,8)	0 (0,0)	80 (69,0)	0 (0,0)	78 (62,4)
faux négatif n (%)	32 (8,6)	1 (1,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,8)
VPP (%) [95% CI]	126/208 (60,6) [53,6, 67,3]	57/84 (67,9) [56,8, 77,6]	78/100 (78,0) [68,6, 85,7]	23/24 (95,8) [78,9, 99,9]	28/36 (77,8) [60,8, 89,9]	27/29 (93,1) [77,2, 99,2]	32/41 (78,0) [62,4, 89,4]
VPN (%) [95% CI]	131/163 (80,4) [73,4, 86,2]	12/13 (92,3) [64,0, 99,8]	21/25 (84,0) [63,9, 95,5]	0/0 (0,0)	80/80 (100,0) [95,5, 100,0]	0/0 (0,0)	78/84 (92,9) [85,1, 97,3]
Sensibilité (%) [95% CI]	126/158 (79,7) [72,6, 85,7]	57/58 (98,3) [90,8, 100,0]	78/82 (95,1) [88,0, 98,7]	23/23 (100,0) [85,2, 100,0]	28/28 (100,0) [87,7, 100,0]	27/27 (100,0) [87,2, 100,0]	32/38 (84,2) [68,7, 94,0]
Spécificité (%) [95% CI]	131/213 (61,5) [54,6, 68,1]	12/39 (30,8) [17,0, 47,6]	21/43 (48,8) [33,3, 64,5]	0/1 (0,0)	80/88 (90,9) [82,9, 96,0]	0/2 (0,0)	78/87 (89,7) [81,3, 95,2]
Taux de détection (%) [95% CI]	208/371 (56,1) [50,8, 61,2]	84/97 (86,6) [78,2, 92,7]	100/125 (80,0) [71,9, 86,6]	24/24 (100,0) [85,0, 100,0]	36/116 (31,0) [22,8, 40,3]	29/29 (100,0) [88,1, 100,0]	41/125 (32,8) [24,7, 41,8]

*les données de la Région 3 (autres régions ganglionnaires, osseuses ou tissus mous) ne sont pas présentées dans les résultats des études.

8.1.3 Etude BED-002 sur les performances diagnostiques de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine par rapport à l'histologie

Dans l'étude BED-002, trois évaluateurs, en aveugle, devaient interpréter des images de TEP à ¹⁸F-fluciclovine. Les critères d'inclusions sont ceux de l'étude Emory ²². L'objectif principal de l'étude BED-002 était de comparer les performances diagnostiques de la TEP avec ¹⁸F-fluciclovine à l'histopathologie (standard de vérité) et par rapport à la ¹¹C-choline. A noter que la ¹¹C-choline n'a pas l'AMM en France; les données relatives à cette comparaison ne sont donc pas présentées. Les 198 patients ayant une récurrence de leur cancer de la prostate à la TEP ont été inclus:

- 110 patients de l'étude Emory avec 121 TEP,
- 88 patients de l'étude de Bologne avec 96 TEP.

Plusieurs critères de jugements principaux ont été testés: valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, sensibilité, spécificité, taux de détection.

Les résultats sont présentés pour chaque évaluateur individuellement par rapport à la biopsie et une interprétation globale des résultats (lorsqu'au moins 2 évaluateurs sur 3 sont d'accord) est également présentée. Etant donné l'absence de méthodologie clairement définie concernant la répartition du risque α , les données sont uniquement présentées à titre descriptif.

La concordance de l'interprétation des données en fonction des lecteurs était évaluée avec le test K de Cohen.

Résultats :

Les performances diagnostiques à l'échelle des lésions sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Performance diagnostique de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine à l'échelle des lésions établie par 3 observateurs en aveugle par rapport au standard de vérité

	Lecteur 1	Lecteur 2	Lecteur 3	Interprétation globale (≥2/3 évaluateurs concordants)	Interprétation par l'investigateur sur site dans l'étude BED-001
N de lésions	327	361	371	357	371
VPP (%) [95%CI]	98/156 (62,8) [54,7 ; 70,4]	99/148 (66,9) [58,7 ; 74,4]	75/110 (68,2) [58,6 ; 76,7]	98/139 (70,5) [62,2 ; 77,9]	126/208 (60,6) [53,6 ; 67,3]
VPN (%) [95%CI]	126/171 (73,7) [66,4 ; 80,1]	157/213 (73,7) [67,3 ; 79,5]	178/261 (68,2) [62,2 ; 73,8]	163/218 (74,8) [68,5 ; 80,4]	131/163 (80,4) [73,4 ; 86,2]
Sensibilité (%) [95%CI]	98/143 (68,5) [60,2 ; 76,0]	99/155 (63,9) [55,8 ; 71,4]	75/158 (47,5) [39,5 ; 55,6]	98/153 (64,1) [55,9 ; 71,6]	126/158 (79,7) [72,6 ; 85,7]
Spécificité (%) [95%CI]	126/184 (68,5) [61,2 ; 75,1]	157/206 (76,2) [69,8 ; 81,9]	178/213 (83,6) [77,9 ; 88,3]	163/204 (79,9) [73,7 ; 85,2]	131/213 (61,5) [54,6 ; 68,1]

Dans le rapport d'étude, les données sont également décrites par région (prostatique/ extra-prostatique) et à l'échelle du patient. Ces données ne sont pas présentées, elles introduisent une quantité importante de données qui ne peut être exploitée étant donné l'absence d'analyse statistique.

Concernant le test K de Cohen évaluant la cohérence entre évaluateurs, à l'échelle des lésions il a été de 0,54 (IC95% = [0,53 ; 0,56]), considéré comme un accord modéré entre les 3 évaluateurs. D'autres K de Cohen ont été calculés notamment par appariement des observateurs 2 à 2, en fonction de la région d'intérêt ou du patient, mais ne sont pas présentés.

8.1.4 Etude de cohorte rétrospective (BED-001) sur les performances diagnostiques de la TEP avec ¹⁸F-fluciclovine

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective chez des patients ayant été traités pour un cancer de la prostate par radiothérapie ou prostatectomie et pour lesquels une récurrence de cancer de la prostate est suspectée sur la base d'une ré-ascension du PSA sérique. L'objectif était d'évaluer

l'efficacité de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine en termes de détection des récidives et d'évaluer la tolérance. Cette étude BED-001 a rassemblé les données provenant d'études distinctes réparties sur 4 sites cliniques :

- étude Emory réalisée aux Etats Unis, avec 137 patients (cf 8.1.2),
- étude réalisée à Bologne en Italie, avec 88 patients,
- étude Aleris réalisée en Norvège, avec 147 patients,
- étude de l'Université d'Oslo réalisée en Norvège, avec 225 patients.

La valeur prédictive positive à l'échelle de la lésion était le critère de jugement principal, une VPP > 50 % était attendue. Les autres performances diagnostiques, évaluées à différentes échelles (patient, région, lésion) ont été explorés, mais ne seront pas décrites.

L'impact du taux de PSA sur le taux de détection a été exploré en utilisant la méthode de Clopper and Pearson.

Pour la tolérance, les patients étaient suivis jusqu'à 35 jours après l'administration de ¹⁸F-fluciclovine, selon les modalités applicables pour chaque centre.

Résultats :

Au total, sur 596 patients, les performances diagnostiques de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine ont été établies par rapport à un standard de vérité (histologie) pour 143 résultats d'imagerie, provenant de 136 patients, présentant au total 553 lésions. L'activité médiane administrée était de 310 MBq. La VPP à l'échelle des lésions a été de 62,2 % (153/246 ; IC_{95%} = [56 ; 68]).

Les performances diagnostiques pour les 143 résultats d'imagerie évaluées par rapport à un standard de vérité, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3: Performances diagnostiques de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine par rapport au standard de vérité à différentes échelles : lésion, région, patient

	Lésions	Région		Imagerie à l'échelle du patient
		Prostate/ lit prostatique	Extra-prostatique	
n	553	127	44	143
vrai positif n (%)	153 (27,7)	74 (58,3)	36 (81,8)	98 (68,5)
faux positif n (%)	93 (16,8)	20 (22,8)	3 (6,8)	21 (14,7)
vrai négatif n (%)	216 (39,1)	14 (11,0)	1 (2,3)	14 (9,8)
faux négatif n (%)	91 (16,5)	10 (7,9)	4 (9,1)	10 (7,0)
VPP (%) [95% CI]	153/246 (62,2) [56 ; 68]	74/103 (71,8) [62 ; 80]	36/39 (92,3) [79 ; 98]	98/119 (82,4) [74 ; 89]
VPN (%) [95% CI]	216/307 (70,4) [65 ; 75]	14/24 (58,3) [37 ; 78]	Non applicable	14/24 (58,3) [37 ; 78]
Sensibilité(%) [95% CI]	153/244 (62,7) [56 ; 69]	74/84 (88,1) [79 ; 94]	Non applicable	98/108 (90,7) [84 ; 96]
Spécificité(%) [95% CI]	216/309 (69,9) [65 ; 75]	14/43 (32,6) [19 ; 49]	Non applicable	14/35 (40,0) [24 ; 58]

8.1.5 Etude rétrospective sur les performances diagnostiques la TEP à ¹⁸F-fluciclovine au scanner abdomino-pelvien

L'objectif de cette étude était de comparer les performances diagnostiques de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine par rapport au scanner abdomino-pelvien, dans la détection de récidive du cancer de la prostate. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée chez des patients qui ont été inclus dans l'étude BED-001 (Emory)²² et pour lesquels un scanner (avec ou sans produit de contraste) a été réalisé à moins de 90 jours d'intervalle de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine. Les 2 médecins nucléaires qui interprétaient les images de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine étaient en aveugle des autres imageries et résultats d'examen des patients. En cas de désaccord entre les 2 observateurs, un consensus

²² Se référer aux critères d'inclusion et au déroulement de l'étude présenté dans le chapitre BED-001 (Emory)

était établi. Les images du scanner étaient interprétées par un radiologiste qui avait accès à la plupart des résultats d'exams du patient, mais qui ne connaissait pas les résultats de la TEP à ^{18}F -fluciclovine. Par défaut, lorsque le diagnostic du scanner était douteux, celui-ci était considéré comme positif.

Les patients étaient suivis pendant 5 ans, permettant d'obtenir un consensus final sur la présence ou l'absence de récurrence de cancer prostatique ou extra-prostatique établi par un comité multidisciplinaire (1 médecin nucléaire, 2 urologistes, 2 oncologistes) sur la base notamment des résultats cliniques, des résultats d'imagerie et des examens histologiques. Ce consensus final du diagnostic a été considéré comme la référence standard pour calculer les performances de la TEP à ^{18}F -fluciclovine et du scanner.

Le test de Mc Nemar a été utilisé pour tester la différence de taux de détection, de sensibilité, de spécificité entre la TEP à ^{18}F -fluciclovine et le scanner. Le test du Chi-square était utilisé pour évaluer la différence en termes de précision entre les 2 tests. Les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) étaient également calculées. Un risque α de 5 % était utilisé pour l'analyse de chacun des tests, sans répartition de ce risque sur la multiplicité des données testées.

Résultats :

Les 53 patients inclus étaient âgés de 67 ans en moyenne et présentaient un taux médian de PSA de 4 ng/mL (compris entre 0,11 et 44,8).

Il y avait suffisamment de données et de preuves histologiques pour valider la présence ou l'absence de récurrence de cancer localisé au niveau prostatique pour 51 patients, et pour une localisation extra-prostatique chez 41 patients.

Pour la localisation prostatique, une récurrence de cancer a été identifiée avec la référence standard chez 33/51 patients, et pour 16/51 patients, aucune récurrence n'a été identifiée.

Pour la localisation extra-prostatique, une récurrence de cancer a été identifiée avec la référence standard chez 26/41 patients, et pour 15/41 patients, aucune récurrence n'a été identifiée.

Les performances diagnostiques de la TEP à ^{18}F -fluciclovine comparé au scanner, sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4: Performance diagnostique de la TEP à fluciclovine comparé au scanner

Performance diagnostique (%) [IC95%]	TEP à ^{18}F -fluciclovine	Scanner*
Localisation prostatique		
Sensibilité	88,6 [72,3 ; 96,3]	11,4 [3,7 ; 27,7]
Spécificité	56,3 [30,6 ; 79,2]	87,5 [60,4 ; 97,8]
Valeur prédictive positive	81,6 [65,1 ; 91,7]	66,7 [24,1 ; 94,0]
Valeur prédictive négative	69,2 [38,9 ; 89,6]	31,1 [18,6 ; 46,8]
Localisation extra-prostatique		
Sensibilité	46,2 [27,1;66,38]	11,5 [3,0;31,3]
Spécificité	100 [74,7;100]	100 [74,7;100]
Valeur prédictive positive	100 [69,8;100]	100 [31,0;100]
Valeur prédictive négative	51,7 [32,9;70,1]	39,5 [24,5;56,5]

*Au total, sur 53 scanners réalisés, 30 ont été réalisés avec produit de contraste. Le produit de contraste utilisé n'était pas précisé.

8.1.6 Etude évaluant l'impact de la TEP à ^{18}F -fluciclovine dans le programme de traitement, notamment le volume cible de radiothérapie¹⁶

L'objectif de cette étude, prospective, randomisée, en ouvert, était d'évaluer l'impact de la TEP à ^{18}F -fluciclovine dans la décision du programme de traitement (volume cible de radiothérapie) chez des patients pour lesquels une récurrence de cancer de la prostate était suspectée. Les prévisions de

traitement d'un groupe de patient avant/après réalisation d'une TEP à ^{18}F -fluciclovine ont été comparées à un groupe de patient sans TEP à ^{18}F -fluciclovine.

Pour être inclus, les patients devaient avoir eu une prostatectomie, ne pas avoir reçu de radiothérapie pelvienne, un scanner osseux négatif et aucun signe extra-pelvien de maladie (au scanner et à l'IRM). Les patients étaient stratifiés selon le taux de PSA, des critères d'extension du cancer et selon le traitement prévu.

La tolérance était suivi jusqu'à 36 mois après l'inclusion dans l'étude.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression à 3 ans.

Le nombre de patient nécessaire a été estimé à 162, pour pouvoir détecter une différence de 20 % sur la survie sans progression au bout de 3 ans.

A ce jour, l'étude n'est pas terminée, et les résultats sur le critère de jugement principal ne sont pas disponibles.

L'évaluation de 2 critères de jugement secondaires ont fait l'objet d'une analyse prévue au protocole. Il s'agit des différences avant/après la TEP à ^{18}F -fluciclovine sur le programme de traitement :

- volume cible d'irradiation,
- les conséquences dosimétriques pour les organes à risques à proximité.

Les résultats de tolérance pour ces traitements sont également rapportés.

Résultats :

Au total, 96 patients ont été inclus. Le groupe TEP à ^{18}F -fluciclovine comprenait 49 patients et 47 patients ont été inclus dans le groupe sans TEP à ^{18}F -fluciclovine.

Les résultats sur le volume cible de radiothérapie sont présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5: Volume cible de radiothérapie avant/après réalisation de la TEP à ^{18}F -fluciclovine

Paramètres	Volume cible de radiothérapie au niveau de la loge prostatique seule	Dosimétrie prévue pour le traitement de la loge prostatique seule	Volume cible de radiothérapie au niveau du pelvis	Dosimétrie prévue pour le traitement au niveau du pelvis
Prévision avant la TEP	137,7 ± 49,0	334,5 ± 79,4	472,8 ± 127,0	1114,8 ± 230,8
Prévision après la TEP	139,6 ± 49,6	339,2 ± 81,4	487,2 ± 132,6	1147,2 ± 237,9
<i>P</i>	0,034	0,009	0,007	0,002

Pour les conséquences dosimétriques, des doses d'irradiation plus élevée ont été mesurée au niveau du bulbe pénien, mais il n'y a pas eu de différence au niveau du rectum et de la vessie.

En ce qui concerne la toxicité gastro-intestinale ou génito-urinaire pour les organes sains à proximité, il n'y a pas eu de différence observée sur la gravité des toxicités entre les 2 groupes.

08.2 Tolérance

Dans trois études, la tolérance liée à la TEP à ^{18}F -Fluciclovine n'est pas évoquée dans les données disponibles (étude BED-002, Odewole et al¹⁵, et Jani et al¹⁶).

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude Emory évaluant les performances diagnostiques de la TEP à ^{18}F -fluciclovine

La population évaluée pour la tolérance était de 137 patients avec une récurrence du cancer de la prostate. Tous ces patients ont eu au moins 1 TEP à ^{18}F -Fluciclovine et 10 patients ont réalisé 2 TEP à ^{18}F -Fluciclovine. Par ailleurs, 10 patients supplémentaires avec un cancer de la prostate initial ont été inclus dans l'analyse de la tolérance.

Au total, dans la population Emory BED-001, 7/137 (5 %) patients ont rapportés un total de 10 événements indésirables.

Au total, sur les 115 patients pour lesquels une analyse histologique était disponible, 4/115 (5,1 %) patients ont présenté chacun un événement indésirable : cancer rectal, bronchite, corps flottants vitréens, lésion cutanée.

Un des événements a été catégorisé de grade I selon le CTCAE et le grade de sévérité était manquant pour les 3 autres événements. En ce qui concerne la causalité, l'investigateur a considéré 3 événements comme non reliés à la ^{18}F -Fluciclovine, et pour 1 événement la causalité n'a pas été évaluée. Aucun événement n'a été considéré comme grave.

Une prolongation du QT > 450 msec a été rapportée pour 14 patients, mais ces mesures étaient effectuées plus de 7 jours après l'administration de la ^{18}F -Fluciclovine.

8.2.1.2 Etude BED-001 évaluant les performances diagnostiques de la TEP à ^{18}F -fluciclovine

Dans l'étude de cohorte rétrospective BED-001, ayant inclus 596 patients avec au total 651 administrations de ^{18}F -Fluciclovine, 32/596 (5,4 %) patients ont présenté des événements indésirables (dont 2 graves : hypertension et saignement abdominal), mais aucun n'a été considéré comme lié à la ^{18}F -Fluciclovine.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 22 mai 2017 au 21 novembre 2017.

Au total depuis la commercialisation d'AXUMIN, environ 10 000 patients ont reçu ce produit radiopharmaceutique.

Dans les études cliniques, sur environ 1 000 patients, les effets indésirables rapportés chez un petit nombre de patients ont été des réactions au site d'injection et des troubles du goût.

Il n'y a pas eu de signal de tolérance spécifique pendant la période du PSUR.

8.2.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions au site d'injection
Risques potentiels identifiés	Erreur d'interprétation de l'imagerie TEP Utilisation hors-AMM Risque lié à l'irradiation (héréditaire et carcinogène)
Informations importantes manquantes	Exposition des patients insuffisants rénaux Exposition des patients insuffisants hépatiques

8.2.4 Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.4 Effets indésirables du RCP, il est indiqué :

« Résumé du profil de sécurité

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancers et à la possibilité de développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 8,2 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 370 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables devrait être faible.

Liste tabulée des effets indésirables

Des effets indésirables ont été rapportés fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$) au cours des études cliniques. Ils sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA. »

Classe de système organe MedDRA	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Dysgueusie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Parosmie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection

08.3 Résumé & discussion

Les performances diagnostiques d'une TEP avec AXUMIN pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes ont été explorées dans des études de faible qualité méthodologique. La valeur prédictive positive a été un critère de jugement principal dans 2 études (Emory et BED-001) et cette valeur était d'environ 60 % à l'échelle des lésions par rapport à l'histologie. La sensibilité (de 47 à 100 %) et la spécificité (de 30 à 100 %) ont également été étudiées dans des analyses exploratoires. Les performances diagnostiques sont variables selon les études, et selon le niveau : lésionnel, régional ou à l'échelle du patient. Etant donné ce faible niveau de preuve, il est difficile de conclure sur le niveau de performance diagnostique de cette spécialité.

A noter que plusieurs patients ont été inclus dans plusieurs de ces études (en prospectif, puis en rétrospectif notamment). Certaines publications regroupent des données de plusieurs études, sans que l'on puisse identifier avec certitude s'il s'agit de nouvelles données ou si ces données ont déjà été présentées et évaluées par ailleurs. Il y a donc un risque de redondance de l'information, pouvant conduire à surestimer le nombre total de patients réellement exposés au produit.

La CT rappelle que toute technique d'imagerie diagnostique (non interventionnelle) peut avoir un impact sur la morbidité et la mortalité d'une maladie par l'intermédiaire des modifications de prise en charge qu'elle provoque. Concernant l'impact de la TEP à ^{18}F -Fluciclovine sur la prise en charge des patients, 3 études sont en cours (étude BED-003, BED-004 et Jani et al¹⁶). Dans l'analyse intermédiaire de l'étude de Jani et al, il a été observé une légère augmentation du volume cible d'irradiation prévu après la réalisation de la TEP à ^{18}F -Fluciclovine. La pertinence clinique et la signification statistique de cette observation reste à démontrer.

La réalisation d'une TEP à ^{18}F -Fluciclovine permet la réalisation de l'imagerie rapidement après l'injection et pour une durée totale d'environ 30 minutes, contrairement au radiopharmaceutique de référence en France (^{18}F -fluorocholine) qui nécessite une imagerie précoce et une imagerie du corps entier tardif (environ 1h plus tard) ce qui a un impact sur l'organisation des soins.

Discussion :

Compte tenu :

- des données disponibles, de faible qualité méthodologique, sans comparaison par rapport à la ¹⁸F-fluorocholine ne permettant pas de tirer de conclusions quant à un éventuel avantage diagnostique de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie,
- d'un impact potentiel sur l'organisation des soins en termes organisationnel avec des délais plus court pour la réalisation de la TEP à ¹⁸F-fluciclovine par rapport à la TEP à ¹⁸F-fluorocholine, AXUMIN n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié dans la stratégie diagnostic du cancer de la prostate.

08.4 Programme d'études

Deux études cliniques prospectives sont en cours, pour évaluer l'impact de la TEP avec ¹⁸F-Fluciclovine sur la prise en charge des patients ayant une ré-ascension du dosage de PSA lorsqu'une récurrence est suspectée après traitement curateur initial du cancer de la prostate (prostatectomie ou radiothérapie). Le traitement prévu pour le patient avant la réalisation de la TEP à ¹⁸F-Fluciclovine est comparé au traitement proposé après la réalisation de la TEP (et éventuellement après biopsie des lésions mises en évidence par la TEP). Il s'agit des études :

- BED-003 (étude LOCATE), prospective, multicentrique, réalisée aux Etats-Unis. Le rapport final de l'étude sera disponible à partir de juillet 2018.
- BED-004 (étude FALCON), prospective, multicentrique, effectuée en Grande- Bretagne. Le rapport final de l'étude sera disponible à partir d'octobre 2018.

L'étude de Jani et al¹⁶, dont le critère de jugement principal est l'impact de la TEP avec ¹⁸F-Fluciclovine sur la survie sans progression à 3 ans est en cours²³.

D'autres études sont en cours ou à venir dans la détection de gliomes (n = 2 études), de tumeurs cérébrales (n = 2 études) et des carcinomes lobulaires du sein (n = 1 étude). Selon les résultats de ces études, de nouvelles indications seront susceptibles d'être demandées.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

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 osseuse.

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 patient²⁴.

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, cf. Tableau 6).

²³ D'après clinicaltrials.gov pour cette étude NCT01666808, il est mentionné à la fois que le recrutement des patients est toujours en cours et que la fin de l'étude est prévue pour juin 2018. Dernière mise à jour de la page en juillet 2017.

²⁴ HAS – INCa. Guide – affection longue durée : Cancer de la prostate. Janvier 2012.

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.

Pour les tumeurs localisées (absence d'atteinte des vésicules séminales ou d'autres organes), la classification de D'Amico distingue 3 niveaux de risque de récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local (cf. Tableau 6)

Tableau 6 : Cancers de la prostate localisés: risque de récurrence biochimiques (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

Rappel de la classification TNM pour les tumeurs localisées :

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

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 la 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 osseux des adénocarcinomes à haut risque métastatique⁶. La TEP/TDM du squelette est plus performante que la scintigraphie. Lorsque ces examens sont disponibles, le choix entre scintigraphie du squelette, TEP/TDM du squelette et TEP/TDM à la choline est à discuter avec le médecin nucléaire.

La TEP/TDM à la choline ou son analogue fluoré a sa place dans la récurrence occulte (augmentation inexpliquée de la concentration de PSA) ou la restadification d'une récurrence connue⁶.

D'après les recommandations de bonne pratique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie, s'appuyant essentiellement sur les données de la littérature, la TEP à la fluciclovine peut être proposée en alternative à la TEP à la choline ou flurocholine, dans le diagnostic de récurrence de cancer de la prostate²⁵.

Place de AXUMIN dans la stratégie diagnostique

En cas de suspicion de récurrence du cancer de la prostate sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA, la TEP avec AXUMIN peut être réalisé en alternative de la TEP à la fluorocholine en 1ère intention.

La Commission souligne les avantages organisationnels de la TEP à la fluciclovine par rapport à la TEP à la fluorocholine avec un examen réalisable en une seule acquisition rapidement après l'injection.

010

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

²⁵ Société Française de médecine nucléaire. Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. Version du 09/05/2018

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer de la prostate est une maladie grave qui engage le pronostic vital, surtout en cas de récurrence.
- ▀ AXUMIN est un médicament à visée diagnostique.
- ▀ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives diagnostiques (notamment la TEP à la ^{18}F -fluorocholine et la TEP au fluorure de sodium)
- ▀ La TEP à la ^{18}F -Fluciclovine est un examen de 1^{ère} intention dans l'indication de l'AMM.

▀ Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de :

- la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital,
- des données épidémiologiques en France métropolitaine en 2013, avec 48 427 nouveaux diagnostics de cancer de la prostate et le risque de récurrence après un premier traitement, avec une élévation du taux de PSA compris entre 27 et 53 %⁴.
- le besoin médical partiellement couvert au vu des données des essais cliniques et des données bibliographiques, la TEP à ^{18}F -Fluciclovine a des performances diagnostiques hétérogènes et peu robuste en termes de sensibilité et spécificité, qui nécessitent d'être précisées par d'autres études.
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical dans la mesure où la TEP à ^{18}F -Fluciclovine est une alternative supplémentaire dans le diagnostic, mais sans démonstration robuste des performances diagnostiques, sans impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie, et sans données comparatives versus la TEP à la fluorocholine.
- l'impact sur l'organisation des soins : la réalisation d'une TEP à ^{18}F -Fluciclovine permet la réalisation de l'imagerie rapidement après l'injection et pour une durée totale d'environ 30 minutes, contrairement au radiopharmaceutique de référence en France (^{18}F -fluorocholine) qui nécessite une imagerie précoce et une imagerie du corps entier tardif (environ 1h plus tard) ce qui a un impact sur l'organisation des soins.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les performances diagnostiques d'AXUMIN, notamment documentées dans 2 études versus histologie,
 - les incertitudes et l'hétérogénéité des résultats avec une VPP d'environ 60 % à l'échelle des lésions mesurés dans 2 études par rapport à l'histologie, une sensibilité comprise entre 47 et 100 % et une spécificité entre 30 et 100 %,
 - l'absence de comparaison versus la TEP à ^{18}F -fluorocholine, comparateur cliniquement pertinent,
 - l'absence de données à ce jour documentant les conséquences cliniques de prise en charge du patient suite au diagnostic par AXUMIN,
- la Commission considère que la TEP avec AXUMIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu, (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents tel que la TEP à la fluorocholine.

010.3 Population cible

La population estimée est celle pour laquelle une récurrence du cancer de la prostate est suspectée, sur la base d'une ré-ascension du taux de PSA.

D'après les données de l'INCa, en France métropolitaine en 2013, 48 427 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués³. 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 initial²⁶. Par conséquent, 9 685 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 ou TEP/TDM à la fluciclovine est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire avec le médecin nucléaire.

Estimation/conclusion

Au total, la population cible d'AXUMIN est estimée au maximum à 9 685 patients par an.

²⁶ 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM « imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les hommes adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate PSA après un traitement à visée curative de première ligne » et aux posologies de l'AMM.

► **Demande de données**

Compte tenu des incertitudes et de l'hétérogénéité des performances diagnostiques d'AXUMIN rapportées dans les études, en particulier concernant le taux de faux positifs, la Commission souhaite que des données complémentaires soient obtenues dans un délai maximal de 5 ans sous forme d'un registre prospectif incluant les patients avec un PSA bas (≤ 2 ng/ml) pour lesquels la récurrence est localisée au niveau de loge prostatique. Une analyse histologique devra être systématiquement réalisée afin de confirmer la récurrence du cancer de la prostate. L'impact du diagnostic sur la prise en charge des patients devra également être collecté dans ce registre.

La Commission souhaite également être destinataire des résultats des études en cours portant sur l'impact de la TEP à ^{18}F -fluciclovine sur la prise en charge des patients.