

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

*Nanocolloïdes d'albumine humaine***NANOCOLL 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique**

B/5 18,45 mg de poudre en flacon (CIP : 34009 559 128 2 8)

Laboratoire GE Healthcare SAS

Code ATC	V09DB01 (Radiopharmaceutiques à usage diagnostique, nanocolloïdes)
Motif de l'examen	Modification du libellé de l'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'extension d'indication concernée

SMR	Important.
ASMR	NANOCOLL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), par rapport aux autres médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle.
ISP	NANOCOLL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	NANOCOLL est un médicament de première intention lorsque la technique du ganglion sentinelle est recommandée, au même titre que les autres médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans cette indication. Par ailleurs, la Commission souligne que la détection du ganglion sentinelle dans ces différents types de cancer implique une courbe d'apprentissage des professionnels de santé pour garantir le succès de sa réalisation.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/11/1995 AMM initiale en procédure nationale 30/10/2017 rectificatif d'AMM comprenant : - La modification du libellé pour préciser l'utilisation dans la détection des ganglions sentinelles basé sur un usage bien établi. - la suppression des indications dans la scintigraphie de la moelle osseuse et des zones inflammatoires.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament radiopharmaceutique ¹ .	
Classification ATC	V V09 V09D V09DB V09DB01	Divers Radiopharmaceutiques à usage diagnostique Fonction hépatique et système réticulo-endothélial ^{99m} Tc - Technetium, particules et colloïdes ^{99m} Tc - Technetium, nanocolloïdes

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une modification du libellé de l'indication de la spécialité NANOCOLL, produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, en précisant l'utilisation dans « la détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve) ».

Cette indication est basée sur un usage bien établi des nanocolloïdes dans l'identification du ganglion sentinelle.

A noter que lors de la première évaluation de NANOCOLL, le 24/10/1996, le libellé du SMR comprenait la mention suivante : « La lymphoscintigraphie à l'aide de cette spécialité est une alternative à celle réalisée à l'aide du sulfure colloïdal marqué au technetium dans la recherche de ganglions sentinelles ».

NANOCOLL est composé de microcolloïdes d'albumine sérique à marquer dont la taille est définie : 95 % des particules colloïdales d'albumine humaine possèdent un diamètre inférieur ou égal à 80 nm. Après injection sous-cutanée, ces nanocolloïdes marqués (^{99m}Tc) transitent dans les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux et les vaisseaux lymphatiques principaux et sont finalement captées par phagocytose par les réticulocytes des ganglions lymphatiques fonctionnels. Une fraction de l'activité injectée est phagocytée par les histiocytes sur le site de l'injection. Une autre fraction apparaît dans le sang et s'accumule principalement dans le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse ; de faibles traces sont éliminées par le rein².

L'administration de NANOCOLL est associée à l'acte « détection radio-isotopique préopératoire de lésion par injection transcutanée intratumorale ou péri-tumorale, avec détection radio-isotopique peropératoire » (code ZZQL 013).

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 R 1333-24 du Code de la Santé Publique.

² Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de NANOCOLL

03 INDICATIONS DIAGNOSTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après marquage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution est indiquée chez l'adulte, le nouveau-né et l'enfant de 1 à 18 ans pour :

- Lymphoscintigraphie, pour démontrer l'intégrité du système lymphatique, ou faire la différence entre une obstruction veineuse et une obstruction lymphatique.
- **Détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve)».**

04 POSOLOGIE

« Chez l'adulte, les activités suivantes sont recommandées :

Lymphoscintigraphie :

L'activité recommandée par injection unique ou multiple, par voie sous-cutanée (interstitielle), est de 20 à 110 MBq par site d'injection.

Identification du ganglion sentinelle :

L'activité varie en fonction du temps écoulé entre l'injection et l'acquisition des images et l'intervention chirurgicale.

Mélanome : 5 à 120 MBq en plusieurs administrations par voie intradermique en péri-tumorale.

Cancer du sein : 5 à 200 MBq répartis en une ou plusieurs injections de 5 à 20 MBq chacune par voie, sous-dermique ou périaréolaire ou plus rarement par injection intratumorale ou péri-tumorale.

Cancer prostatique : 65 à 400 MBq avec une valeur médiane de 250 MBq, injectés en une à quatre doses par voie intraprostatique sous contrôle échographique.

Cancer du pénis : 40 à 130 MBq en plusieurs administrations de 20 MBq chacune injectées par voie intratumorale ou péri-tumorale.

Cancer de la tête et du cou : 15 à 120 MBq en une à plusieurs administrations par injection intratumorale ou péri-tumorale.

Cancer pelvien de la femme (col de l'utérus et vulve) : 60 à 120 MBq par injection péri-tumorale. Pour le cancer du col de l'utérus, l'injection est subépithéliale autour de la tumeur. »

Population pédiatrique :

Le rapport bénéfice risque de son utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être évalué soigneusement en fonction du résultat clinique escompté. Chez l'enfant, l'activité à injecter peut être déterminée à partir de l'activité recommandée chez l'adulte et ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle. Cependant le Paediatric Task Group of the European Association of Nuclear Medicine de l'EANM, recommande de calculer l'activité à administrer en fonction du poids corporel en utilisant les coefficients multiplicateurs suivants :

Coefficients multiplicateurs de la dose adulte

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

La technique du ganglion sentinelle (GS) permet de statuer si la tumeur primitive s'étend au-delà de l'organe concerné. « Le principe du ganglion sentinelle repose sur la progression ordonnée des cellules tumorales, au sein du système lymphatique, de proche en proche, sans saut de relais. Si le premier relais ganglionnaire est indemne de métastases, alors les relais en amont seront également sains »¹.

L'approche diagnostique du GS est réalisée grâce à 2 types de traceurs lymphotropes: l'un colorimétrique avec notamment le bleu patenté (méthode colorimétrique) et l'autre radiopharmaceutique avec les colloïdes suivants : LYMPHOSEEK, NANOCIS et ROTOP Nano-HSA (méthode isotopique). Ces 2 techniques peuvent être utilisées seules, mais sont le plus souvent associées pour augmenter le taux de détection et diminuer le taux de faux négatifs.

En pré opératoire, la localisation du traceur radioactif peut être suivie sous gamma caméra. A partir des images scintigraphiques obtenues, des repères cutanés sont tracés au niveau du/des ganglion(s) repéré(s) en vue de leur exérèse. La méthode colorimétrique avec le bleu patenté permet de s'assurer au moment de l'exérèse, que le GS a bien été prélevé.

L'analyse histopathologique du GS permet ensuite de classer l'atteinte ganglionnaire et les résultats d'analyse permettent d'exclure ou d'affirmer un micro-envahissement et de discuter la nécessité d'effectuer ou non un curage ganglionnaire plus extensif.

Il est important de noter que la technique du GS est une approche pluridisciplinaire qui est opératoire dépendante impliquant une courbe d'apprentissage pour augmenter la fiabilité de cet examen.

L'utilisation des traceurs radiopharmaceutiques ou colorimétriques ne doit être faite que lorsque la technique du GS elle-même est pertinente et recommandée.

Dans la détection du ganglion sentinelle, le besoin médical est déjà couvert par d'autres spécialités radiopharmaceutiques (NANOCIS dans toutes les indications, LYMPHOSEEK dans le cancer du sein, le mélanome et le carcinome épidermoïde de la cavité buccale et ROTOP Nano-HSA dans le cancer du sein et le mélanome). Cependant, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces en termes de performance diagnostiques notamment en termes de taux de détection et de valeur prédictive négative.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments à usage diagnostique utilisés dans la détection du ganglion sentinelle drainant une tumeur primaire.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NANOCIS (sulfure de rhénium colloïdal et de technétium (^{99m} Tc)) <i>CIS BIO INTERNATIONAL</i>	Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional: • Imagerie préopératoire et détection peropératoire des ganglions sentinelles des tumeurs suivantes: cancer du sein, mélanome, cancers de la vulve, du pénis, de la prostate, cancer épidermoïde de la tête et du cou. • Imagerie du flux lymphatique régional avant radiothérapie individualisée. • Imagerie du flux lymphatique pour le diagnostic de lymphœdème des extrémités. • Exploration digestive (scintigraphie gastro- œsophagienne).	08/05/1994	–	–	Oui
ROTOP Nano- HSA (particules de nanocolloïdes d'albumine humaine marquée au ^{99m} Tc) <i>CIS BIO INTERNATIONAL</i>	• Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique. • Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein	01/04/2015	Important	En l'état actuel des données, en l'absence de démonstration d'une différence entre ROTOP- nanoHSA et son/ses comparateurs, ROTOP- nanoHSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NANOCOLL ou NANOCIS*.	Oui
LYMPHOSEEK (Tilmanocept marqué au ^{99m} Tc) <i>NORGINE SAS</i>	LYMPHOSEEK radiomarké est indiqué pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, d'un mélanome ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale.	17/10/2018	Important	La Commission considère que LYMPHOSEEK, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle.	En attente
BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET (Bleu patenté V sodique) <i>GUERBET FRANCE</i>	Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels. Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable.	–	Non évalué	Non évalué	–

* 1 seul comparateur dans la détection des ganglions sentinelles : NANOCIS / 2 comparateurs dans l'autre indication : NANOCOLL et NANOCIS.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE dans l'extension d'indication	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	oui	AMM
Allemagne	oui	AMM
Pays-Bas	oui	AMM
Belgique	non	
Espagne	oui	AMM
Italie	oui	AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	24/10/1996 Inscription de SOLCO-NANOCOLL (ancien nom de NANOCOLL)
Indication	Après marquage avec une solution de pertechnétate (99mTc) de sodium, la solution peut être utilisée pour : Administration intraveineuse • Scintigraphie de la moelle osseuse. Ce produit n'est pas indiqué pour l'étude de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse. • Scintigraphie des zones inflammatoires sauf celles de la région abdominale. Administration sous-cutanée • Scintigraphie du système lymphatique, pour en démontrer l'intégrité et différencier les obstructions lymphatiques et veineuses.
SMR	Les pathologies diagnostiquées sont des pathologies graves pour lesquelles il existe des alternatives diagnostiques. <u>Scintigraphie de la moelle osseuse :</u> Ce produit est à utiliser chez des patients où la visualisation des anomalies de la moelle osseuse s'avère nécessaire, comme dans le cas d'une répartition inégale de la moelle ou lors d'extension de la moelle osseuse active le long des os longs dans l'anémie hémolytique, les troubles myeloprolifératifs ou la myélofibrose. <u>Scintigraphie des zones inflammatoires :</u> Ce produit peut être utile dans les diagnostics de l'ostéomyélite, l'arthrite et l'osteoarthrite, ainsi que dans l'évaluation de l'inflammation associée à une prothèse des articulations. <u>Lymphoscintigraphie :</u> Cette spécialité permet d'établir le diagnostic d'obstruction ou d'occlusion des vaisseaux lymphatiques ou une atteinte fonctionnelle de la phagocytose reticulocytaire. En radiothérapie, les champs d'irradiation peuvent être délimités par ce produit, il est également utilisé pour le suivi des effets et des séquelles au niveau du système lymphatique, après radiothérapie exo et endolymphatique. La lymphoscintigraphie a l'aide de cette spécialité est une alternative à celle réalisée à l'aide du sulfure colloïdal marqué au technetium dans la recherche de ganglions sentinelles.
ASMR	SOLCO-NANOCOLL ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres techniques scintigraphiques.
Stratégie diagnostique	La place du SOLCO-NANOCOLL est importante dans la stratégie diagnostique de la recherche de métastases osseuses, de foyers inflammatoires et dans la lymphoscintigraphie.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'AMM dans cette indication ayant été octroyée sur la base d'un usage bien établi, les données d'efficacité, issues d'une recherche bibliographique seront listées succinctement.

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
Biopsie du /des ganglion(s) sentinelle(s)	Positif	a (vrai positif)	b (faux positif)
	Négatif	c (faux négatif)	d (vrai négatif)

*Selon les études, le standard de vérité est alternativement :

- l'examen de l'ensemble des ganglions, sentinelles ou non, obtenus par curage ganglionnaire, vrai standard de vérité.
- la coloration au bleu patenté, qui correspond davantage à une méthode de référence.
- Les cas de récidives locales alors que le ganglion sentinelle identifié par NANOCOLL avait été considéré pathologiquement négatif.

Les performances diagnostiques mesurées pour NANOCOLL sont :

- la sensibilité = $a / (a+c)$. Cette performance indique la proportion de vrais positifs parmi les malades. Lorsqu'un test a une valeur élevée de sensibilité, un résultat négatif du test est particulièrement utile, car il permet d'éliminer un diagnostic avec une certaine assurance.
- la valeur prédictive négative VPN = $d / (d+c)$. Il s'agit de la probabilité d'être non-malade lorsque le test est négatif.
- le taux de faux négatifs = $c / (a+c) = 1 - \text{sensibilité}$. Ce taux correspond à la proportion de cas où le test a été négatif alors que le standard de vérité est positif.
- précision globale = $(a+d) / (a+c+d)$

09.1 Efficacité

La recherche bibliographique a porté sur la période de 1997 à 2017 en sélectionnant dans Pubmed : « NANOCOLL », « ^{99m}Tc nanocolloïd », « lymphoscintigraphy » et « sentinel lymph node ». Sur la période 2012-2017, plus de 600 références bibliographiques ont été retrouvés. Les études retenues devaient mettre en évidence l'intérêt de la technique du ganglion sentinelle avec NANOCOLL dans la détermination du diagnostic, du stade de la tumeur et la prise en charge des patients en particulier dans le cas des cancers du sein, du mélanome, des cancers de la prostate, du pénis, des tumeurs de la tête et du cou et des cancers pelviens féminins. Les études prospectives, revue, études de cohortes et méta-analyses ont été retenues.

Au total 34 études bibliographiques ont été fournies par le laboratoire, mais 2 études pour lesquelles il n'existait pas d'article en français ou en anglais ont été exclus de l'analyse^{2,3}.

Sur les 32 études analysées, les performances diagnostiques étudiées ont notamment été : les taux de détection du ganglion sentinelle, taux de localisation à l'échelle du patient, le taux de faux négatifs, valeur prédictive négative, sensibilité et spécificité de la technique.

Dans le cancer du sein, 9 études ont été fournies par le laboratoire^{4,5,6,7,8,9,10,11}. Selon les études, et lorsque les données étaient disponibles, le taux de détection du ganglion sentinelle est compris entre 85 et 100 % (disponible dans 5 études) et le taux de faux négatif est compris entre 1,7 et 9,6 % (disponible dans 2 études).

Dans le mélanome, 4 études ont été fournies par le laboratoire, mais deux d'entre elle n'ont pas été retenue, car seul le résumé étant disponible en anglais, l'article complet étant en langue locale^{2,3}. Dans l'une des 2 études retenues, le taux de détection du ganglion sentinelle a été de 98 % avec un taux de faux négatif de 2 %¹², et dans l'autre étude le taux d'identification du ganglion sentinelle a été de 100 %¹³.

Dans le cancer de la prostate, dans les 4 études présentées^{14,15,16,17}, le taux de détection du ganglion sentinelle a été compris entre 92,6 et 97,6 % (disponible dans 2 études) et le taux de faux négatif compris entre 2,9 et 6 % (disponible dans 2 études).

Dans le cancer du pénis, dans les 3 études présentées^{18,19,20}, le taux de détection du ganglion sentinelle a été de 97 % (disponible dans 1 étude) et le taux de faux négatif était compris entre 4 et 7 % (disponible dans les 3 études).

Dans le cancer de la tête et du cou, dans les 6 études présentées^{21,22,23,24,25,26}, le taux de détection du ganglion sentinelle a été compris entre 96 et 100 % (disponible dans 4 études) et le taux de faux négatif était compris entre 2 et 14 % (disponible dans les 3 études).

Dans les cancers pelviens chez la femme, dans les 6 études présentées^{27,28,29,30,31,32}, le taux de détection du ganglion sentinelle a été compris entre 91 et 100 % (disponible dans les 6 études) et le taux de faux négatif était de 7,7 % (disponible dans 1 étude).

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des PSUR

D'après le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 1^{er} Décembre 2009 au 30 Novembre 2012, l'exposition cumulée à NANOCOLL extrapolé depuis les données de vente était estimé à 11 201 450 patients.

Au total, 60 patients ont présenté des effets indésirables. Pour 18 patients, un total de 20 effets indésirables grave ont été rapportés concernant des troubles du système immunitaire (n = 15), des troubles du système nerveux (n = 1), trouble respiratoire, thoracique et médiastinal (n = 2), trouble de la peau et du tissu cutanée (n = 1), troubles généraux et au site d'administration (n = 1), sans précision sur le libellé des troubles.

Aucun signal n'est en cours pour NANOCOLL.

9.2.2 Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables il est indiqué :

« Dans les essais cliniques portant sur 553 patients, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les suivants :

- irritation au site d'injection (0,7%; 4 patients sur 553)
- douleur au site d'injection (0,2%; 1 patient sur 553)

Les autres effets indésirables étaient peu fréquents, d'une sévérité légère et de courte durée. »

09.3 Qualité de vie

Sans objet

09.4 Résumé & discussion

Le libellé de l'indication de la spécialité NANOCOLL, produit radiopharmaceutique à usage diagnostique a été modifié en précisant l'utilisation dans « la détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve) ».

Cette indication est basée sur un usage bien établi des nanocolloïdes dans l'identification du ganglion sentinelle.

Les données d'efficacité sont issues de 32 études bibliographiques fournies par le laboratoire et couvrent l'ensemble des indications (cancer du sein n = 9 études, mélanome n = 2 études, cancer de la prostate n = 4, cancer du pénis n = 3, cancer de la tête et du cou n = 6, cancer pelviens chez la femme n = 6).

Selon les études, les performances diagnostiques étudiées ont notamment été : les taux de détection du ganglion sentinelle, taux de localisation à l'échelle du patient, le taux de faux négatifs, valeur prédictive négative, sensibilité et spécificité de la technique.

Les valeurs obtenues correspondaient à ce qui est attendu en termes de performances diagnostiques pour l'utilisation dans la technique du ganglion sentinelle : le taux de détection du ganglion sentinelle a été compris entre 85 et 100 % et le taux de faux négatif a été compris entre 1,7 et 14 %.

Discussion :

Compte tenu :

- de l'usage bien établi des nanocolloïdes dans l'identification du ganglion sentinelle.
- des performances diagnostiques avec un taux de détection du ganglion sentinelle compris entre 85 et 100 % et un taux de faux négatif compris entre 1,7 et 14 %.
- de l'absence de données comparatives robustes versus les autres comparateurs cliniquement pertinents.
- l'impact positif sur l'organisation des soins avec le délai d'injection de LYMPHOSEEK qui peut être de 15 minutes à 30 heures avant la chirurgie, cet intervalle de temps permettant une plus grande flexibilité dans l'organisation par rapport aux autres produits radiopharmaceutiques.

il est attendu un impact sur la morbi-mortalité grâce à l'amélioration de la prise en charge des patients, à la tolérance plus favorable de la détection du ganglion sentinelle, en évitant des curages ganglionnaires, au même titre que les médicaments déjà disponibles.

La comparaison intra-patient versus les autres médicaments radiopharmaceutiques ne pouvait pas être réalisé étant donné qu'il n'est pas acceptable d'exposer 2 fois le même patient à des rayonnements ionisant. En revanche, une comparaison indirecte robuste aurait été nécessaire pour pouvoir positionner les médicaments radiopharmaceutiques entre eux.

En conséquence, NANOCOLL contribue à répondre au besoin médical au même titre que les autres médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans la détection du ganglion sentinelle.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

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/>).

Pour identifier les ganglions sentinelles 2 types de traceurs lymphotropes sont disponibles:

- les traceurs colorimétriques avec notamment le bleu patenté,
- les traceurs radiopharmaceutiques (méthode isotopique).

Ces 2 techniques peuvent être utilisées seules, mais sont le plus souvent associées pour augmenter le taux de détection et diminuer le taux de faux négatifs¹.

En pré opératoire, la localisation du traceur radioactif peut être suivie sous gamma caméra. A partir des images scintigraphiques obtenues, des repères cutanés sont tracés au niveau du/des ganglion(s) repéré(s) en vue de leur exérèse. La méthode colorimétrique avec le bleu patentée permet de s'assurer au moment de l'exérèse, que le GS a bien été prélevé. Le chirurgien devra toujours réaliser une palpation du champ opératoire après prélèvement des GS afin de repérer un éventuel ganglion, ni bleu, ni fixant, mais très suspect (ganglion dur ou détruit par une métastase massive)¹.

La détection du ganglion sentinelle nécessite le savoir-faire technique et l'expérience, de plusieurs professionnels de santé pour garantir le succès de sa réalisation³³. On parle de courbe d'apprentissage pour les professionnels de santé débutant dans l'utilisation de la technique.

D'après avis d'expert et selon le CNGOF³⁴, pour qu'un débutant dans la technique du GS devienne expérimenté, de 50 à 100 examens doivent être réalisés, et validés par un chirurgien ayant également validé sa propre courbe d'apprentissage.

L'utilisation des traceurs radiopharmaceutiques ou colorimétriques ne doit être faite que lorsque la technique du GS elle-même est pertinente et recommandée.

Place de NANOCOLL dans la stratégie thérapeutique

NANOCOLL est un médicament de première intention lorsque la technique du ganglion sentinelle est recommandée, au même titre que les autres médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans cette indication.

Par ailleurs, la Commission souligne que la détection du ganglion sentinelle dans ces différents types de cancer implique une courbe d'apprentissage des professionnels de santé pour garantir le succès de sa réalisation.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe d'autres produits radiopharmaceutiques utilisés dans cette indication.

► Il s'agit d'un médicament de première intention lorsque la technique du ganglion sentinelle est requise dans le cadre du bilan diagnostique des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité potentielle de la maladie détectée et de l'intérêt d'éviter un curage ganglionnaire et ces séquelles, lorsque celui-ci n'est pas nécessaire,
- l'incidence importante des différents cancers où la détection du GS peut être réalisée avec une population cible estimée à 41 000 patients annuels,
- le besoin médical déjà couvert par d'autres spécialités radiopharmaceutiques,
- l'absence de réponse nouvelle au besoin déjà couvert par d'autres spécialités radiopharmaceutiques,
- l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie en évitant un curage ganglionnaire, comme les autres spécialités radiopharmaceutiques,
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins.

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le nouveau libellé de l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- La confirmation des performances diagnostiques dans chacune des indications établie sur la base d'une revue de la littérature,
- l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en évitant un curage ganglionnaire, comme les autres spécialités radiopharmaceutiques,
- l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments radiopharmaceutiques,
- le besoin médical à disposer d'alternatives et l'usage bien établi des nanocolloïdes dans la détection du ganglion sentinelle,

NANOCOLL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), par rapport aux autres médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle.

011.3 Population cible

La population cible correspond au nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un examen de détection du ganglion sentinelle dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve).

Face au contexte d'utilisation seulement dans certaines formes et certains stades de cancer, la population cible a été approchée à partir des données de population rejointe, issues à la fois :

- de la base nationale de données PMSI MCO³⁵, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de ces bases de données (incertitude sur la bonne utilisation de la technique selon les recommandations de réalisation de la technique).
- des données exhaustives de remboursement actualisées dans le DCIR.

Ainsi, l'analyse de ces bases a permis d'identifier sur l'année 2017, que ce soit en ville ou à l'hôpital, la réalisation chez 41 000 patients des actes d'« examen anatomopathologique de pièces d'exérèse de ganglions lymphatiques sentinelles » (codes FCQX005, FCQX007, FCQX008).

Conclusion

Compte tenu de ces éléments, la population cible de NANOCOLL peut être estimée au minimum à 41 000 patients. Cette population est probablement sous-estimée car toutes les réalisations des techniques du ganglion sentinelle n'aboutissent pas systématiquement à un examen anatomopathologique.

¹ SFMN. Guide pour la rédaction de protocole pour la recherche de ganglion sentinelle dans le cancer du sein, le mélanome et d'autres indications. Version 3.0 mise à jour le 29/03/2010.

² Kraft O. Problems of detection and biopsy examination of sentinel lymph nodes in malignant melanomas and in breast carcinoma. *Cas Lek Cesk.* 2004; 143:396-400.

³ Ortín-Pérez J, Vidal-Sicart S, Doménech B, Rubí S, Lafuente S, Pons F, "In-transit sentinel lymph nodes in malignant melanoma. What is their importance?", *Rev Esp Med Nucl.* 2008

⁴ Veronesi U, Paganelli G et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *The Lancet* 1997; 349:1864-7.

⁵ Veronesi U, Paganelli G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:546-53.

⁶ Borgstein PJ, Pijpers R et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.

⁷ Maza S, Thomas A et al. Subareolar injection of technetium-99m Nanocolloid yields reliable data on the axillary lymph node tumour status in breast cancer patients with previous manipulations on the primary tumour: a prospective study of 117 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:671-5.

⁸ Goyal A, Newcombe RG et al. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99:203-8.

⁹ Somasundaram SK, Chicken DW et al. Sentinel node imaging in breast cancer using superficial injections: technical details and observations. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35:1250-6.

¹⁰ Yarbarg U, Argon AM et al. The effect of radiocolloid preference on major parameters in sentinel lymph node biopsy practice in breast cancer. *Nucl Med Biol* 2010;37:805-10.

Martinez-Rodriguez I, De Arcocha Torres M et al. Evaluation of the contribution of the dynamic phase of lymphoscintigraphy to the detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 57:296-300.

¹¹ Gherghe M, Bordea C, Blidaru A, "Clinical Significance of the Lymphoscintigraphy in the Evaluation of Non-axillary Sentinel Lymph Node Localization in Breast Cancer", *Chirurgia* 2015; 110:26-32.

-
- ¹² Maccauro M, Villano C et al. Lymphoscintigraphy with intraoperative gamma probe sentinel node detection: clinical impact in patients with head and neck melanomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49:245-51.
- ¹³ Voinea S, Sandru A et al. Peculiarities of lymphatic drainage in cutaneous malignant melanoma: clinical experience in 75 cases. *Chirurgia* 2014; 109:26-33
- ¹⁴ Wawroschek F, Vogt H et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. *Urol Int* 2003; 70:303-10.
- ¹⁵ Weckermann D, Dorn R et al. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51:1549-56.
- ¹⁶ Holl G, Dorn R et al. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1377-82.
- ¹⁷ Schilling D, Boekeler U. Modified concept for radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer. *World J Urol* 2010; 28:715-20.
- ¹⁸ Leijte JAP, Hughes B et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009; 27:3325-9.
- ¹⁹ Lam W, Alnajjar HM et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution", *Eur Urol* 2013; 36:657-663.
- ²⁰ Lützen U, Naumann CM, et al, A study on the value of computer-assisted assessment for SPECT/CT-scans in sentinel lymph node diagnostics of penile cancer as well as clinical reliability and morbidity of this procedure, *Cancer Imaging* 2016 ; 16:29.
- ²¹ Werner JA, Dünne AA et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002; 87:711-5.
- ²² Werner J, Dünne AA et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck* 2004; 26:603-11.
- ²³ Wagner A, Schicho K et al. SPECT-CT for topographic mapping of sentinel lymph nodes prior to gamma probe-guided biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32:343-9.
- ²⁴ Giudice G, Leuzzi S et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *G Chir* 2014; 35:149-55.
- ²⁵ Schilling C, Stoeckli SJ et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51:2777-84.
- ²⁶ Tartaglione G, Stoeckli SJ et al. Sentinel Node in Oral Cancer - The Nuclear Medicine Aspects. A Survey from the Sentinel European Node Trial", *Clin Nucl Med* 2016; 41:534-42.
- ²⁷ Balega J, Van Trappen PO. The sentinel node in gynaecological malignancies", *Cancer Imaging* 2006; 28:7-15.
- ²⁸ Hampl M, Hantschmann P et al. German multicenter study group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008; 111:282-8.
- ²⁹ Bogliolo S, Marchiole P et al. Sentinel node mapping with radiotracer alone in vulvar cancer: a five year single-centre experience and literature review. *Eur J Gynecol Oncol* 2015; 36:10-5.
- ³⁰ Meads C, Sutton AJ et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis", *Br J Cancer* 2014; 110:2837-46.
- ³¹ Elisei F, Crivellaro C et al. Sentinel-node mapping in endometrial cancer patients: comparing SPECT/CT, gamma-probe and dye. *Ann Nucl Med* 2017; 31:93-9.
- ³² Collarino A, Vidal-Sicart S et al. The sentinel node approach in gynaecological malignancies", *Clin Transl Imaging* 2016; 4:411-420.
- ³³ Gebruers N, Verbelen H et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96:1131-9.
- ³⁴ Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique des recommandations pour la pratique Clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : S1-S342
- ³⁵ La base nationale de données PMSI MCO est constituée de l'agrégation des fichiers de RSA (résumé de sortie anonyme) transmis et validés par les établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation en médecine, chirurgie, obstétrique (MCO).