



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
ET
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES
DISPOSITIFS
MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

**REUNIES EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 161-41
DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE**

AVIS

08 JUIN 2022

[18F]PSMA-1007
RADELUMIN 1300 MBq/mL, solution injectable
Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

► Quel progrès ?

Un progrès dans la prise en charge diagnostique des patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

► Quelle place dans la stratégie diagnostique ?

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, dosage de la concentration sérique de PSA (antigène spécifique de la prostate) et pour confirmer le diagnostic, une biopsie de la glande prostatique. 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 distance. La TEP du squelette, ou TEP à la choline ou son analogue fluoré sont à utiliser dans certains cas particuliers, notamment en cas d'adénocarcinomes à haut risque métastatique.

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 de la concentration sérique de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation de la concentration sérique 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 de la concentration sérique de PSA. Cependant d'autres facteurs (volume prostatique, inflammation, infections, contraintes mécaniques) peuvent augmenter la concentration sérique de PSA. 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 traitement. Plusieurs techniques d'imageries peuvent être envisagées : IRM, échographie, scanner, TEP.

A noter également que certains cancers de la prostate peuvent se développer sans s'accompagner d'une augmentation de la concentration sérique de PSA. 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 indiquée.

D'après les recommandations 2022 de la société française d'urologie, pour le suivi du cancer de la prostate après un premier traitement, les techniques de référence sont :

- Après chirurgie, la TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence. Elle n'est cependant pas indispensable en cas de PSA bas et de faible vélocité, si un traitement de rattrapage par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication n'est pas validée.

- Après radiothérapie, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques

Place du médicament :

RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) a une place dans la stratégie diagnostique, lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une TEP chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans l'étude ABX-CT-301 d'une supériorité de performance diagnostique en termes de taux de détection globale de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate : 77 % pour le [18F]PSMA-1007 contre 57 % pour la fluorocholine (18F)) - d'un profil de tolérance favorable. mais au regard : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence d'impact démontré de cet avantage de performance diagnostique sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie la Commission considère que RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).
ISP	RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) a une place dans la stratégie diagnostique, lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une TEP chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).
Population cible	La population cible de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) ne peut être quantifiée.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité RADELUMIN ([18F]PSMA-1007), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour « **la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA)** », RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) a obtenu l'AMM, dans l'indication évaluée en décembre 2021.

RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) a fait l'objet d'ATU de cohorte dans une indication plus restreinte : « ABX-PSMA-1007 est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de ABX-PSMA-1007 est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate avec ré augmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA), traité initialement de façon radicale, ***pour lequel les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie comportant obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F) ou à la fluciclovine (18F) sont discordants ou tous négatifs et ne permettent pas de conclure sur la prise en charge du patient.*** »

Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce post-AMM autorisé par la HAS le 20/04/2022, dans la même indication que celle de l'AMM.

RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) est un peptidomimétique synthétique spécifique de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui contient le pharmacophore Glu-NH-CO-NH-Lys. Il se lie avec une grande affinité au site enzymatique de PSMA, qui est surexprimé dans la plupart des cellules cancéreuses de la prostate et est internalisé après la liaison. En raison de l'internalisation, une accumulation de [18F]PSMA-1007 a lieu dans les cellules cancéreuses de la prostate.

L'utilisation de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) entre dans le cadre d'un acte inscrit à la CCAM (acte ZZQL016) : « Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié ».

02 INDICATIONS

« **Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.**

RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Pour les limites de l'interprétation d'un examen comme positif, voir les sections 4.4 et 5.1.»

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN DIAGNOSTIC

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Avec une incidence de 50 430 cas en 2015, il se situe au 1er rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal¹. Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et

¹ Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Juillet 2019. Disponible sur :

survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans². Le cancer de la prostate se situe au 3ème rang des décès par cancer chez l'homme (8 512 décès en 2015) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années³.

Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes.

La classification TNM permet de définir différents stades du cancer de la prostate (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique)⁴. A noter que pour chaque stade le cancer peut être sensible ou résistant à la castration chimique⁵.

La classification de D'Amico permet de classer les tumeurs aux stades localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle et donc de leur pronostic au moment du diagnostic :

	PSA	Score de Gleason [¶]	Stade clinique
Risque faible*	< 10 ng/ml	≤ 6	T1c ou T2a
Risque intermédiaire**	10 à 20 ng/ml	7	T2b
Risque élevé**	≥ 20 ng/ml	≥ 8	T2c

PSA : prostate-specific antigen

¶ le score histopronostique de Gleason, allant de 6 (cancer bien différencié) à 10 (cancer indifférencié), caractérise le degré de différenciation de la tumeur,

* les 3 paramètres doivent être présents pour caractériser un patient à faible risque

** 1 des 3 paramètres est suffisant pour définir le risque intermédiaire ou élevé

Aux stades localisé et localement avancé, le risque de décès spécifique est d'environ 5 % pour les patients de risque faible, 20 % pour les patients de risque intermédiaire et d'environ 40 % pour les patients de risque élevé⁶.

Les cancers de la prostate diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15 %) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses +/- viscérales. La survie médiane du cancer de la prostate métastatique varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que la concentration sérique de PSA, l'état général du patient, le score histopronostique de Gleason, le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 31 %⁷.

La récurrence biochimique est définie :

- pour les patients traités par prostatectomie radicale : par la concentration sérique de PSA supérieure de 0.2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 23 novembre 2020)

² Rozer F. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

³ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-ducancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 19 octobre 2020).

⁴ AFU. Formation AFU : Chapitre 15 tumeur de la prostate. https://www.urofrance.org/sites/default/files/chapitre_15_item_307_-_ue_9_-_tumeurs_de_la_prostate.pdf (consulté le 19 octobre 2020).

⁵ La castration peut être chimique (hormonothérapie) ou chirurgicale (pulpéctomie / orchidectomie). La castration chimique fait référence à l'hormonothérapie par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) permettant d'inhiber la sécrétion de GnRH.

⁶ D'Amico et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol. 2003 ; 21(11) : 2163-2172.

⁷ American Cancer Society. Prostate cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 19 octobre 2020)

- pour les patients traités par radiothérapie+/- hormonothérapie-Curiethérapie : par une augmentation de la concentration sérique de PSA supérieure de 2 ng/mL par rapport à son nadir. Après un premier traitement, le risque de récurrence biochimique, se manifestant par une élévation de la concentration sérique de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation de la concentration sérique 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 de la concentration sérique de PSA.

► **Prise en charge diagnostique**

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, dosage de la concentration sérique de PSA (antigène spécifique de la prostate) et pour confirmer le diagnostic, une biopsie de la glande prostatique. 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 distance⁸. La TEP du squelette, ou TEP à la choline ou son analogue fluoré sont à utiliser dans certains cas particuliers, notamment en cas d'adénocarcinomes à haut risque métastatique.

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 de la concentration sérique de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation de la concentration sérique 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 de la concentration sérique de PSA. Cependant d'autres facteurs (volume prostatique, inflammation, infections, contraintes mécaniques) peuvent augmenter la concentration sérique de PSA. 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 traitement. Plusieurs techniques d'imageries peuvent être envisagées : IRM, échographie, scanner, TEP.

A noter également que certains cancers de la prostate peuvent se développer sans s'accompagner d'une augmentation de la concentration sérique 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 indiquée⁹.

D'après les recommandations 2022 de la société française d'urologie¹⁰, pour le suivi du cancer de la prostate après un premier traitement, les techniques de référence sont :

- Après chirurgie, la TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence. Elle n'est cependant pas indispensable en cas de PSA bas et de faible vélocité, si un traitement de rattrapage par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication n'est pas validée.
- Après radiothérapie, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques.

Le besoin médical chez les patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) est partiellement couvert car bien qu'il existe des alternatives disponibles, il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

⁸ INCA Diagnostic d'un cancer de la prostate. La démarche diagnostique. Disponible en ligne sur : <http://www.ecancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic-et-bilan-initial>

⁹ Cancer de la prostate. Collection numérique Inserm. Disponible en ligne sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=74>

¹⁰ Rozet F, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU-Actualisation 2020-2022 : Cancer de la prostate

05.1 Médicaments

Les comparateurs de RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007) sont les spécialités utilisées dans la détection de récurrence du cancer de la prostate, incluant la détection des métastases osseuses.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEP-FCH (TEP à la fluorocholine)						
IASOCHOLINE (18F-fluorocholine) <i>Iason</i>	Non	[...] Cancer de la prostate Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	04/02/2015	Important	ASMR IV dans la stratégie diagnostique de détection des métastases osseuses du cancer de la prostate chez les patients à hauts risques.	Oui
FLUROCHOL 222 MBq/mL (18F-fluorocholine) <i>Advanced Accelerator Applications</i>	Non	[...] · Recherche du site de récurrence du cancer de la prostate chez les patients pour lesquels une récurrence est suspectée en cas de concentrations sériques élevées d'antigène prostatique spécifique (PSA) après le traitement curatif primaire.	06/4/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine (IASOCHOLINE et FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.	Oui
FLUROCHOLINE (18F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE (18F-fluorocholine) <i>SIEMENS HEALTHCARE GMBH</i>	Non	[...] · Localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement.	9/11/2017	Important	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 (PROSTATEP, IASOCHOLINE, FLUROCHOL et FLUROCHOLINE CIS Bio International).	Oui
PROSTATEP 500 MBq/mL (18F-fluorocholine) <i>Cyclopharma</i>	Non	[...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique en PSA.	08/02/2017	Important	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, FLUROCHOL et	Oui

						FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL)	
FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (18F-fluorocholine) <i>CIS Bio International</i>	Non	[...] · 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	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	
TEP-FCV (TEP à la fluciclovine)							
Axumin 1 600 MBq/mL Fluciclovine (18F) <i>Blue Earth Diagnostics Ireland Ltd</i>	Non	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.	11/07/2018	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents tel que la TEP à la fluorocholine	Oui	
TEP-NaF (TEP au fluorure de sodium)							
CISNAF (fluorure de sodium) <i>CIS Bio International</i>	Non	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>	Non	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>	Non	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	

*classe pharmaco-thérapeutique

Deux autres ligands du PSMA pour la TEP ont été approuvés en 2021 par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis :

- Un ligand du PSMA marqué au gallium-68, [68Ga]PSMA-11, est actuellement utilisé en France dans le cadre d'accès compassionnel (ex ATU nominative). Le mécanisme d'action de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) et du [68Ga]PSMA-11 est similaire, mais ces deux ligands ont des propriétés pharmacocinétiques différentes. De plus, leur radionucléide est différent.
- Un autre ligand du PSMA marqué au 18F, le piflufolastat ou [18F]DCFPyL est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude pivot de phase III comparative avec la [18F]fluorocholine (Numéro EudraCT: 2020-000121-37, Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04734184). Le mécanisme d'action de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) et du [18F]DCFPyL est également similaire, mais avec des propriétés pharmacocinétiques différentes.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres techniques d'imageries classiques (IRM, échographie, scanner) peuvent également être utilisées, 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 médicale.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007) dans la détection de récurrences du cancer de la prostate, sont l'ensemble des traitements cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, au sein de l'Union Européenne, RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007) dispose d'une AMM uniquement en France.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RADELUMIN ([¹⁸F]PSMA-1007) repose sur un dossier composé d'une recherche bibliographique et de l'étude ABX-CT-301 (non publiée) réalisée par le laboratoire.

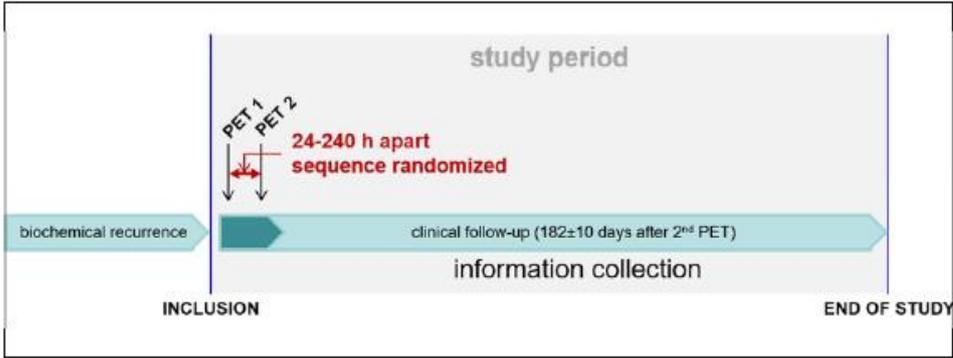
07.1 Performance diagnostique

7.1.1 Etude ABX-CT-301

Il s'agissait d'une étude de phase 3, multicentrique, prospective, ouverte, randomisée, comparant la TEP [¹⁸F]PSMA-1007 à la TEP [¹⁸F]Fluorocholine chez des patients avec une récurrence biochimique de cancer de la prostate après traitement radical initial à visée curative. L'objectif était de démontrer la supériorité du [¹⁸F]PSMA-1007 (RADELUMIN) par rapport à la [¹⁸F]Fluorocholine en termes de taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate.

Méthodologie :

Référence	Étude pivot de phase III ABX-CT-301
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04102553
EudraCT	N° d'enregistrement : 2018-002975-16
Objectif principal de l'étude	Démontrer, dans une évaluation indépendante par trois lecteurs à l'insu des données cliniques, la supériorité du [¹⁸ F]PSMA-1007 (RADELUMIN) par rapport à

	la [¹⁸ F]Fluorocholine en termes de taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate (analyse au niveau patient)
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en « cross-over », avec lecture centralisée en insu La randomisation a été assurée sur l'ordre dans lequel les deux examens ont été pratiqués. La présentation des examens lors de la lecture en insu a été également randomisée.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (05/03/2019 – 08/10/2020) : Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/10/2020 Etude conduite dans 6 centres dans 1 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 195 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme avec cancer de la prostate confirmé après traitement initial radical - Suspicion de récurrence (3 augmentations consécutives de la concentration sérique du PSA et/ou augmentation du PSA de 2,0 ng/mL ou plus au-dessus du nadir après radiothérapie ou cryothérapie et/ou augmentation du PSA de plus de 0,2 ng/mL après prostatectomie) - Espérance de vie de 6 mois ou plus telle que jugée par l'investigateur - Patient volontaire capable de remplir toutes les procédures d'étude - Consentement éclairé par écrit (daté et signé)
Principaux critères de non-inclusion (exclusion)	<ul style="list-style-type: none"> - Âge : moins de 18 ans - Contre-indications pour [¹⁸F]Fluorocholine - Contre-indications pour l'un des ingrédients du [¹⁸F]PSMA-1007 - Affiliation étroite avec le site d'investigation ; par exemple parent au premier degré de l'investigateur au moment de l'inclusion dans cette étude - Participation à un autre essai clinique thérapeutique ou avoir terminé sa participation à un autre essai clinique thérapeutique dans les 5 jours suivant l'inclusion dans cet essai - Ayant déjà été inclus dans cet essai clinique - Troubles mentaux rendant le sujet incapable de comprendre la nature, la portée et les conséquences de l'étude - Étant cliniquement instable ou nécessitant un traitement d'urgence - Étant considéré comme une personne vulnérable
Schéma de l'étude	<p>ABX-CT-301 est une étude comparative de Phase III, multicentrique, randomisée, croisée, en ouvert, menée dans 6 centres en France pour comparer les performances diagnostiques et la tolérance de deux radiopharmaceutiques : [¹⁸F]PSMA-1007 et [¹⁸F]Fluorocholine (FCH), dans la détection des lésions du cancer de la prostate chez les patients présentant des signes biologiques de récurrence de cancer de la prostate.</p> <p>L'extension réelle de la maladie (étalon de référence) au moment de l'imagerie a été déterminée par un panel d'experts indépendants, sur la base de toutes les informations pertinentes recueillies de la pré-inclusion à la fin de la période de suivi, à l'exception des résultats de l'imagerie TEP avec les deux traceurs de l'étude.</p> <p>Tous les patients inclus ont reçu les deux radiopharmaceutiques, dans un ordre randomisé, en 1 à 10 jours d'intervalle. (PET 1, PET 2: Positron Emission Tomography, Tomographie par Émission de Positons, TEP).</p> 

Agents diagnostiques étudiés	<p>Dans le cadre de l'étude, tous les patients inclus ont reçu les deux radiopharmaceutiques, [¹⁸F]PSMA-1007 et [¹⁸F]Fluorocholine (FCH), dans un ordre randomisé, en 1 à 10 jours d'intervalle.</p> <p>Durée du traitement : une seule administration de chaque produit radiopharmaceutique était prévue chez chaque patient inclus.</p> <p>Traitements concomitants : sans objet.</p>														
Critère de jugement principal	<p>Taux de détection du produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et du comparateur [¹⁸F]Fluorocholine pour la récurrence du cancer de la prostate au niveau patient en lecture en insu par trois experts, en utilisant l'opinion du panel des experts indépendants comme étalon de référence</p> <p>Population ITT (Intention-to-treat ou intention de traiter) correspondait au groupe des patients chez qui la TEP/TDM avec le produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et avec le comparateur [¹⁸F]Fluorocholine a été réalisée.</p>														
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Le taux de détection, la sensibilité et la valeur prédictive positive du produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et du comparateur [¹⁸F]Fluorocholine pour détecter la récurrence du cancer de la prostate : <ul style="list-style-type: none"> - Au niveau patient pour la lecture en ouvert (investigateur) ; - Au niveau région (loge prostatique, ganglions lymphatiques pelviens, ganglions lymphatiques extra-pelviens, métastases viscérales) en lecture en insu par trois experts en comparant de résultats de la lecture avec l'étalon de référence établi par panel des experts indépendants ; - L'impact sur la confiance diagnostique (impact on diagnostic thinking), l'impact sur la prise en charge du patient et la pertinence des décisions thérapeutiques motivées par les examens avec le produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et le comparateur, la [¹⁸F]fluorocholine ; - Le profil de tolérance du [¹⁸F]PSMA-1007. <p>La population ITT correspondait au groupe des patients chez qui la TEP/TDM avec le produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et avec comparateur [¹⁸F]Fluorocholine a été réalisée.</p>														
Taille de l'échantillon	<p>La variable d'efficacité correspondant à l'objectif principal de l'étude est le taux de détection au niveau patient d'au moins un foyer évocateur de lésion de cancer de la prostate en TEP/TDM avec respectivement [¹⁸F]Fluorocholine (FCH) et [¹⁸F]PSMA-1007. Pour l'évaluation de la valeur diagnostique de la TEP avec [¹⁸F]PSMA-1007 par rapport à la [¹⁸F]Fluorocholine, la significativité d'une différence de taux de détection a été testée grâce un test z basé sur des équations d'estimation généralisées (GEE). Les GEE ont été utilisées pour tenir compte de la corrélation entre les évaluations des lecteurs en insu, à un niveau de signification unilatéral de 2,5 % chacun.</p> <p>Une étude de simulation a été réalisée pour évaluer la taille de l'échantillon nécessaire pour une puissance globale du test > 80 %</p> <p>Estimation de la taille de l'échantillon (pour la lecture d'images par 3 lecteurs) a été la suivante :</p> <table border="1" data-bbox="459 1507 1358 1794"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Taux de détection</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[¹⁸F]PSMA-1007</td> <td>0,70</td> </tr> <tr> <td>[¹⁸F]Fluorocholine (FCH)</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>Limite inférieure pour odds ratio</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Puissance globale (%)</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>Nombre nécessaire de patients</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>Nombre nécessaire de patients incluant 20% de non-évaluables</td> <td>180</td> </tr> </tbody> </table>	Paramètre	Taux de détection	[¹⁸ F]PSMA-1007	0,70	[¹⁸ F]Fluorocholine (FCH)	0,60	Limite inférieure pour odds ratio	1	Puissance globale (%)	0,89	Nombre nécessaire de patients	150	Nombre nécessaire de patients incluant 20% de non-évaluables	180
Paramètre	Taux de détection														
[¹⁸ F]PSMA-1007	0,70														
[¹⁸ F]Fluorocholine (FCH)	0,60														
Limite inférieure pour odds ratio	1														
Puissance globale (%)	0,89														
Nombre nécessaire de patients	150														
Nombre nécessaire de patients incluant 20% de non-évaluables	180														

<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Pour le critère de jugement principal : Comparaison statistique des taux de détection du produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et du comparateur [¹⁸F]Fluorocholine pour la récurrence du cancer de la prostate au niveau patient en lecture en insu par trois experts, en utilisant l'avis du panel des experts indépendants comme étalon de référence (SOR).</p> <p>Pour les critères de jugement secondaires : Comparaison statistique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des taux de détection, de la spécificité, l'exactitude diagnostique, la valeur prédictive positive et négative du produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et du comparateur [¹⁸F]Fluorocholine pour détecter la récurrence du cancer de la prostate au niveau région (loge prostatique, ganglions lymphatiques pelviens, ganglions lymphatiques extra-pelviens, métastases viscérales) en lecture en insu par trois experts et en lecture en ouvert (par l'investigateur), en utilisant l'opinion du panel des experts indépendants comme étalon de référence - De l'impact sur la confiance diagnostique, l'impact sur la prise en charge du patient et la pertinence des décisions thérapeutiques motivées par les examens avec le produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et le comparateur, la [¹⁸F]fluorocholine. <p>Description :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Du profil de tolérance du [¹⁸F]PSMA-1007. <p>Les résultats ont été analysés pour l'entière cohorte des patients inclus et séparément pour le groupe des patients ITT qui correspond au groupe des patients chez qui la TEP/TDM a été réalisée avec le produit expérimental [¹⁸F]PSMA-1007 et avec comparateur [¹⁸F]Fluorocholine. Dans ce groupe de patients, les taux de détection du [¹⁸F]PSMA-1007 et de la [¹⁸F]Fluorocholine pour les lésions métastatiques du cancer de la prostate ont été déterminés.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p>Aucun</p>

Résultats :

Au total, 195 patients ont été inclus et ont eu au moins un examen TEP/TDM (soit avec [¹⁸F]PSMA-1007, soit avec [¹⁸F]Fluorocholine) et 190 de ces 195 patients ont bénéficié des deux examens TEP/TDM (avec [¹⁸F]PSMA-1007 et avec [¹⁸F]Fluorocholine); cette population correspondait au groupe des patients en ITT (Intention-To-Treat). L'âge moyen des patients était de 68.7 ± 7.01 ans (min-max :49-84), 100% des patients étaient des hommes en récurrence biologique du cancer de la prostate après le traitement initial.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT) :

Le taux de détection global pour tous les lecteurs était de 76,98 % (IC_{95%}[72,18% ;81,78%] ; pour le [¹⁸F]PSMA-1007 et de 56,51 % (IC_{95%}[50,71% ;62,31%] pour la fluorocholine (18F), la différence étant statistiquement significative (OR : 2,6060 (IC_{95%}[1,9656 ;3,4549])). L'odds ratio pour chacun des trois lecteurs en insu était similaire à l'odds ratio pour l'ensemble des lecteurs.

Des résultats similaires ont été observés avec la population de l'étude per protocole (excluant les patients présentant des écarts de protocole majeurs) et lorsque l'évaluation des résultats de la TEP était réalisée par l'investigateur

L'analyse en sous-groupe des taux de détection totaux selon la concentration sérique de PSA sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 1 : Taux de détection des lésions du cancer de la prostate, lecture en insu avec le diagnostic du groupe d'expert indépendant comme référence, niveau patient, population ITT (n=190)

	N	[¹⁸ F]PSMA-1007 (RADELUMIN)	Fluorocholine (18F)	Odds Ratio [¹⁸ F]PSMA-1007/Fluorocholine (18F)	Valeur p*
--	---	---	---------------------	--	-----------

Taux de détection total	179	76,98% (IC _{95%} [72,18% ;81,78%])	56,51% (IC _{95%} [50,71% ;62,31%])	2,61	<0,0001
Taux de détection selon la concentration sérique de PSA					
PSA < 0,5 ng/mL	43	56,6 %	38,8 %	2,10	-
0.5 ≤ PSA < 1,0 ng/mL	25	82,7 %	42,7 %	6,88	-
1.0 ≤ PSA < 2,0 ng/mL	33	80,8 %	49,5%	4,31	-
PSA ≥ 2,0 ng/mL	78	84,6 %	73,5 %	2,01	-

*Test du Chi-deux basé sur des équations d'estimation généralisées

Résultats sur les critères de jugement secondaires descriptifs :

Les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires

Résultats du taux de détection par l'investigateur en ouvert au niveau patient (population ITT) :

La confrontation des résultats de la lecture en ouvert au niveau patient avec l'étalon de référence a permis de déterminer dans la population ITT un taux de détection de 79,9 % pour le [¹⁸F]PSMA-1007 et de 49,7 % pour la [¹⁸F]Fluorocholine.

Résultats du taux de détection au niveau région (loge prostatique, ganglions lymphatiques pelviens, ganglions lymphatiques extra-pelviens, métastases viscérales) en lecture en insu par les trois experts (population ITT) :

Dans l'analyse basée par région anatomique, il y avait 78 régions chez 72 patients présentant des lésions confirmées de cancer de la prostate. Les régions les plus fréquemment affectées étaient le bassin (n=59, y compris la loge de la prostate, les ganglions lymphatiques pelviens et le squelette pelvien), suivi de la colonne vertébrale (n=6). Les autres régions ont été affectées chez 0-3 patients chacune.

Tableau 2 : Taux de détection des lésions du cancer de la prostate, lecture en insu avec le diagnostic du groupe d'expert indépendant comme référence, par région anatomique, population ITT (n=190)

	N	[¹⁸ F]PSMA-1007 (RADELUMIN)	Fluorocholine (¹⁸ F)	Odds Ratio [¹⁸ F]PSMA-1007/Fluorocholine (¹⁸ F)
Taux de détection toutes régions	78	77,8 %	59,0 %	2,43
Bassin	59	82,5 %	59,3 %	
Colonne vertébrale	6	77,8 %	61,1 %	

Sensibilité et valeur positive prédictive (VPP) au niveau région – comparaison des résultats de la lecture en insu avec étalon de référence (population ITT) tableau 3

Tableau 3: Sensibilité et valeur positive prédictive (VPP), population ITT (n=190)

	Sensibilité (IC 95%)		VPP (IC 95%)	
	[¹⁸ F]PSMA-1007 (RADELUMIN)	Fluorocholine (¹⁸ F)	[¹⁸ F]PSMA-1007 (RADELUMIN)	Fluorocholine (¹⁸ F)
Général (lecteur moyen)	78	77,8 %	59,0 %	2,43
Odds Ratio [¹⁸F]PSMA-1007 (RADELUMIN)/Fluorocholine (¹⁸F):				
Tous les lecteurs réunis	2,43		0,58	

Impact sur la confiance diagnostique :

Les investigateurs ont déclaré que, pour 149 patients (78,4%), l'imagerie TEP avait changé leur confiance diagnostique ; chez 41 patients (21,6%), leur confiance diagnostique était inchangée.

Impact sur la prise en charge :

Une modification de la prise en charge a été observée chez 135 des 190 (71%) patients. La prise en charge est restée inchangée dans 55 cas sur 190 (29%).

7.1.2 Recherche bibliographique

Cette recherche bibliographique prend en compte des études issues de la littérature jusqu'à janvier 2022 et a été menée dans la base des données médicales PubMed et dans le moteur de recherche Google.

La méthodologie de recherche bibliographique a été la suivante : Les mots clés de cette recherche étaient "psma 1007" [Tous les champs]. Chaque article a été évalué pour sa pertinence en fonction du titre, du résumé ou de l'article complet. Le titre, le résumé et les articles en texte intégral ont été évalués, comprenant une vérification des listes de références pour d'autres articles pertinents. Seuls les articles fournissant des résultats obtenus grâce au [18F]PSMA-1007 dans l'indication cible ont été retenus. **La méthodologie de sélection des études telle que décrite ne permet pas de garantir que la totalité des études ont été considérées.**

Taux de détection :

Pour l'évaluation des taux de détection du [18F]PSMA-1007 dans l'indication cible, un total de 11 études ont été retenus pour ce dossier :

- 3 études académiques prospectives de faible effectif (Meshcheriakova 2019¹¹, Witkowska-Patena 2019¹², Witkowska-Patena 2020¹³, Watabe 2021¹⁴)
 - 5 études pilotes académiques rétrospectives (Giesel 2018¹⁵, Sachpekidis 2020¹⁶, Morawitz 2021¹⁷, Saule 2021¹⁸, Sprute 2021¹⁹)
 - 3 études rétrospectives sur des effectifs n>100 (Rahbar 2018²⁰, Giesel 2019²¹, Rauscher 2020²²).
- Au total ces études portent sur plus de 670 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate. Les taux de détection dans chaque étude sont indiqués dans le tableau 5 ci-dessous.

¹¹ Meshcheriakova, N.A. et al. 2019. 18F-PSMA-1007 and 18F-fluorocholine PET/CT in prostate cancer progression diagnostics. First comparative experience, *Cancer Urology*, 15: 70-76.

¹² Witkowska-Patena et al. 2019. Head-to-Head Comparison of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 and 18F-Fluorocholine PET/CT in Biochemically Relapsed Prostate Cancer, *Clinical nuclear medicine*, 44: e629-e33.

¹³ Witkowska-Patena et al. 2020. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in biochemically relapsed patients with prostate cancer with PSA levels ≤ 2.0 ng/ml, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 23: 343-48.

¹⁴ Watabe, T., et al. 2021. High detection rate in [(18)F]PSMA-1007 PET: interim results focusing on biochemical recurrence in prostate cancer patients, *Ann Nucl Med*, 35: 523-28.

¹⁵ Giesel, F. L et al. 2018. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 59: 1076-80.

¹⁶ Sachpekidis, C., et al. 2020. (18)F-PSMA-1007 multiparametric, dynamic PET/CT in biochemical relapse and progression of prostate cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47: 592-602.

¹⁷ Morawitz, J. et al. 2021. PSMA PET/CT vs. CT alone in newly diagnosed biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: Comparison of detection rates and therapeutic implications, *Eur J Radiol*, 136: 109556.

¹⁸ Saule, L. et al. 2021. Diagnostic scope of (18)F-PSMA-1007 PET/CT: comparison with multiparametric MRI and bone scintigraphy for the assessment of early prostate cancer recurrence, *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 11: 395-405.

¹⁹ Sprute, K., et al. 2021. Diagnostic Accuracy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 62: 208-13.

²⁰ Rahbar, K., et al. 2018. Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45: 2055-61.

²¹ Giesel, F. L, et al. 2019. Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 60: 362-68.

²² Rauscher, I et al. 2020. Matched-Pair Comparison of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and (18)F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 61: 51-57

A noter que les taux de détection indiqués dans le tableau représentent le nombre de lésions détectées dans différentes régions anatomiques en imagerie par TEP [18F]PSMA-1007 et considérées comme atteintes par la récurrence de cancer de la prostate, par rapport au nombre total de patients. Il ne s'agit pas de valeurs de sensibilité ou de spécificité.

Tableau 4 : Taux de détection publiés dans la littérature

Etude	Traceur(s) évalués dans l'étude	N	Nbre de patients TEP [18F]PSMA-1007 positifs	Taux de détection
(Sachpekidis et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	25	15	60 %
(Sachpekidis et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	17	8	47%
(Rahbar et al. 2018)	[18F]PSMA-1007	100	95	95 %
(Rauscher et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	102	82	80,4 %
	[68Ga]Ga-PSMA-11c	102	82	80,4 %
(Giesel et al. 2018)	[18F]PSMA-1007	12	9	75 %
(Giesel et al. 2019)	[18F]PSMA-1007	251	204	81,3 %
(Witkowska-Patena et al. 2020)	[18F]PSMA-1007	40	24	60 %
(Witkowska-Patena et al. 2019)	[18F]PSMA-1007	40	35	87,5 % (TEP positive ou douteuse)
	[18F]Fluorocholine	40	17	42,5 % (TEP positive ou douteuse)
(Meshcheriakova et al. 2019)	[18F]PSMA-1007	9	7	77,8%
	[18F]Fluoro-choline	9	0	0%
(Morawitz et al. 2021)	[18F]PSMA-1007	23	20	87,0%
	[68Ga]Ga-PSMA-11	36	36	83,3%
	TDM seule	59	29	49%
(Watabe et al. 2021)	[18F]PSMA-1007	28	26	93%
(Saule et al. 2021)	[18F]PSMA-1007	-	-	-

	IRM	-	-	-
	[99mTc]bisphosphonate scintisquelette	-	-	-
(Zhou et al. 2022)	[18F]PSMA-1007	71	-	-

Impact sur la prise en charge des patients :

L'étude de Liu et al. 2020²³ a étudié rétrospectivement l'impact de la TEP/IRM au [18F]PSMA-1007 sur la prise en charge de 24 patients en récurrence de cancer de la prostate. Les décisions prévues ont été modifiées chez 14/24 (64 %) d'entre eux, le principal impact sur la prise en charge ultérieure comprenait une diminution du choix de la radiothérapie de sauvetage (de 5 à 2), une augmentation du choix de la thérapie systémique (de 6 à 7) et de la thérapie multimodale (de 11 à 13)

Comparaison avec l'IRM et la scintigraphie du squelette :

L'étude de Saule et al. 2021²⁴ a comparé la sensibilité et la spécificité de la détection des récurrences locales et ganglionnaires entre la TEP [18F]PSMA-1007 et l'IRM, cette étude a également comparé la sensibilité et la spécificité de détection des métastases du squelette entre la TEP [18F]PSMA-1007 et la scintigraphie du squelette.

Au total, 28 patients avec un cancer de la prostate traité par prostatectomie radicale et/ou radiothérapie et avec rechute biochimique ont été inclus dans cette étude.

Détection récurrences locales et ganglionnaires : la sensibilité de détection des récurrences locales était de 91% pour la TEP [18F]PSMA-1007 contre 82% pour l'IRM, avec une spécificité identique de 100%, la sensibilité de détection des récurrences ganglionnaires de 48% contre 25% et la spécificité 93% et 100% respectivement.

Détection des métastases du squelette : la sensibilité de détection des métastases du squelette était de 100% pour la TEP contre 50% pour la scintigraphie du squelette et la spécificité 92% et 86% respectivement.

Aucune différence n'était significative pour les résultats de performance diagnostique décrits ci-dessus.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données de performance diagnostique sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Etude ABX-CT-301

Tous les événements indésirables (EI) survenus après l'administration du médicament à l'étude ([18F]PSMA-1007 ou FCH) jusqu'à 24 heures après le deuxième examen TEP ont été signalés comme des EI. Étant donné qu'il n'y avait pas de période de « wash-out » déterminée dans cette étude croisée, tout EI survenu après l'administration de [18F]PSMA-1007 a été considéré comme

²³ Liu, A., M. Zhang, H. Huang, C. Zhang, X. Ruan, W. Lin, B. Li, L. Chen, and D. Xu. 2020. 'Clinical Utility of (18)F-PSMA-1007 Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer: A Single-Center Experience', Front Oncol, 10: 612701.

²⁴ Saule, L. et al. 2021. Diagnostic scope of (18)F-PSMA-1007 PET/CT: comparison with multiparametric MRI and bone scintigraphy for the assessment of early prostate cancer recurrence, Am J Nucl Med Mol Imaging, 11: 395-405.

étant temporellement lié à ce produit, même si le FCH avait été administré après l'administration de [18F]PSMA-1007.

Au total, 5 patients ont signalé un total de 5 EI au cours de cette étude. Il y a eu quatre EI (hypertension artérielle, diarrhée, douleur dentaire, gêne thoracique) après l'administration de [18F]PSMA-1007 et un événement (douleur à l'épaule) qui s'est produit après l'administration de FCH. De plus, il y a eu une injection paraveineuse associée à une administration de FCH, décrite comme un "événement pré-thérapeutique", et cette injection a entraîné un report de la procédure de TEP de l'étude qui était prévue. Il n'y a eu aucun EI grave et aucun des événements signalés n'a été considéré par l'investigateur comme étant associé à l'administration du médicament à l'étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Résultats faux positifs ou faux négatifs de l'examen
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Augmentation de l'exposition aux rayonnements chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

7.3.3 Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP, il est indiqué :

« Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour. L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 8,6 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 450 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible. »

07.4 Résumé & discussion

RADELUMIN est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique uniquement destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

La demande d'inscription de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) repose sur un dossier composé d'une recherche bibliographique et de l'étude ABX-CT-301 (non publiée) réalisée par le laboratoire.

► Performances diagnostiques

Les données de performance diagnostique de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) ont été explorées dans l'étude de phase 3 ABX-CT-301. Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective, ouverte, randomisée, comparant la TEP [18F]PSMA-1007 à la TEP [18F]Fluorocholine chez des patients avec une récurrence biochimique de cancer de la prostate après traitement radical initial à visée curative. L'objectif était de démontrer la supériorité du [18F]PSMA-1007 (RADELUMIN) par rapport à la [18F]Fluorocholine en termes de taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate.

L'objectif de l'étude était de démontrer, dans une évaluation indépendante par trois lecteurs à l'insu des données cliniques, la supériorité du [18F]PSMA-1007 (RADELUMIN) par rapport à la [18F]Fluorocholine en termes de taux de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate (analyse au niveau patient) chez des patients avec une récurrence biochimique de cancer de la prostate après traitement radical initial à visée curative.

Au total, 195 patients ont été inclus et ont eu au moins un examen TEP/TDM (soit avec [18F]PSMA-1007, soit avec [18F]Fluorocholine) et 190 de ces 195 patients ont bénéficié des deux examens TEP/TDM (avec [18F]PSMA-1007 et avec [18F]Fluorocholine); cette population correspondait au groupe des patients en ITT (Intention-To-Treat). L'âge moyen des patients était de 68.7 ± 7.01 ans (min-max :49-84), 100% des patients étaient des hommes en récurrence biologique du cancer de la prostate après le traitement initial.

Le taux de détection global pour tous les lecteurs était de 76,98 % (IC_{95%}[72,18% ;81,78%] ; pour le [18F]PSMA-1007 et de 56,51 % (IC_{95%}[50,71% ;62,31%] pour la fluorocholine (18F), la différence étant statistiquement significative (OR : 2,6060 (IC_{95%}[1,9656 ;3,4549])). L'odds ratio pour chacun des trois lecteurs en insu était similaire à l'odds ratio pour l'ensemble des lecteurs.

Il est à noter que les résultats de l'étude ABX-CT-301 ne sont pas publiés.

Concernant la recherche bibliographique, les études ont un niveau de preuve hétérogène étant donné le caractère rétrospectif de la majorité d'entre elles, ou leur faible effectif, pour permettre d'apprécier le taux de détection, la sensibilité et la spécificité.

Aucune étude prospective avec un bon niveau de preuve comparant RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) avec les autres ligands du PSMA : [68Ga]PSMA-11 ou [18F]DCFPyL n'est disponible, permettant de conclure sur un éventuel avantage en termes de performance diagnostique d'un ligand du PSMA par rapport aux autres.

Selon des avis d'experts, la technologie TEP après injection de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) peut être aisément disponible (pas de générateur nécessaire) dans les centres qui ne disposent pas de radiopharmacie contrairement à un autre ligand du PSMA marqué au gallium-68 qui nécessite un générateur et il n'y a pas ou peu d'élimination urinaire favorisant la détection des récurrences péri-vésicales et péri-urétérales.

► Tolérance

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

► Discussion

Compte-tenu :

- des données disponibles, démontrant la supériorité de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) par rapport à la fluorocholine (18F), en termes de taux de détection global de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate (77 % pour le [18F]PSMA-1007 contre 57 % pour la fluorocholine (18F))
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie,
- la disponibilité non équitable sur l'ensemble du territoire d'un autre ligand du PSMA marqué au gallium-68

Sur la base des données présentées et des limites soulevées, l'Inter-Commission considère que RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

L'inter-commission 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.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, dosage de la concentration sérique de PSA (antigène spécifique de la prostate) et pour confirmer le diagnostic, une biopsie de la glande prostatique. 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 distance. La TEP du squelette,

ou TEP à la choline ou son analogue fluoré sont à utiliser dans certains cas particuliers, notamment en cas d'adénocarcinomes à haut risque métastatique.

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 de la concentration sérique de PSA est compris entre 27 et 53 %. L'élévation de la concentration sérique 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 de la concentration sérique de PSA. Cependant d'autres facteurs (volume prostatique, inflammation, infections, contraintes mécaniques) peuvent augmenter la concentration sérique de PSA. 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 traitement. Plusieurs techniques d'imageries peuvent être envisagées : IRM, échographie, scanner, TEP.

A noter également que certains cancers de la prostate peuvent se développer sans s'accompagner d'une augmentation de la concentration sérique de PSA. 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 indiquée.

D'après les recommandations 2022 de la société française d'urologie, pour le suivi du cancer de la prostate après un premier traitement, les techniques de référence sont :

- Après chirurgie, la TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence. Elle n'est cependant pas indispensable en cas de PSA bas et de faible vélocité, si un traitement de rattrapage par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication n'est pas validée.
- Après radiothérapie, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La TEP 18F-choline ou 68Ga-PSMA est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques.

Place de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) dans la stratégie thérapeutique :

RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) a une place dans la stratégie diagnostique, lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une TEP chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

09 CONCLUSIONS DE L'INTER-COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate est une maladie grave qui engage le pronostic vital, surtout en cas de récurrence.
- ▶ La spécialité RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) est un médicament à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des méthodes diagnostiques alternatives
- ▶ La TEP au [18F]PSMA-1007 est un examen de 1ère intention dans l'indication de l'AMM.

Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer de la prostate et des récurrences,

- du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux techniques diagnostiques disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,
- RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'Inter-Commission considère que le service médical rendu par RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) est important dans l'indication de l'AMM.

L'Inter-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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans l'étude ABX-CT-301 d'une supériorité de performance diagnostique en termes de taux de détection global de toutes les lésions métastatiques du cancer de la prostate : 77 % pour le [18F]PSMA-1007 contre 57 % pour la fluorochole (18F))
- d'un profil de tolérance favorable.

mais au regard :

- de l'absence d'impact démontré de cet avantage de performance diagnostique sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie

la Commission considère que RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

09.3 Population cible

La population cible de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) correspond aux patients adultes avec un cancer de la prostate, traité initialement de façon radicale, avec réaugmentation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) pour lesquels une imagerie par TEP est réalisée. Compte tenu du fait que le choix du test diagnostique est réalisé en fonction des caractéristiques, de l'expertise locale et de la disponibilité des tests, il n'est pas possible de définir les patients qui seraient susceptibles de nécessiter une TEP au [18F]PSMA-1007. La population cible de RADELUMIN ([18F]PSMA-1007) ne peut être quantifiée.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 01/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 08/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RADELUMIN 1300 MBq/mL solution injectable</u> 10 mL en flacon (verre) (CIP : 34009 550 861 3 0) 15 mL en flacon (verre) (CIP : 34009 550 861 4 7) 20 mL en flacon (verre) (CIP : 34009 550 861 5 4)
Demandeur	ABX GMBH
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	09/12/2021 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) - spécialistes autorisés radiopharmaceutiques
Code ATC	Non encore attribué

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire