

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

(18F) PSMA-1007

RADELUMIN 1300 et 2000
MBq/mL,

solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- Cancer de la prostate
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

RADELUMIN est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans [la situation clinique suivante] : Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, [...] »

Place dans la stratégie thérapeutique	RADELUMIN ((18F) PSMA-1007) a une place dans la stratégie diagnostique pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial. Il s'agit d'une alternative supplémentaire en tant qu'examen optionnel, selon les recommandations en vigueur. Néanmoins l'apport de ces ligands au PSMA marqués dans la stratégie diagnostique en termes d'exactitude diagnostique, d'impact sur la prise en charge des patients et de bénéfice clinique reste encore à confirmer par des études de meilleur niveau de preuve. Ces études s'intéresseraient notamment à comparer chez le même patient le bilan d'extension standard seul (incluant l'ensemble des techniques d'imagerie conventionnelles) au bilan d'extension standard complété de l'examen au PSMA sur des critères d'exactitude diagnostique et d'impact sur la prise en charge.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'extension d'indication de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la stratégie de prise en charge. Compte tenu : – des données de performance diagnostique de la TEP au (18F) PSMA-1007 dans les 5 études (issues d’une revue de la littérature) retenues pour l’analyse et de l’absence de données robustes d’impact sur la prise en charge des patients, – de l’absence d’impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie, – de son profil de tolérance satisfaisant, – du besoin médical qui reste partiellement couvert, la Commission considère que RADELUMIN ((18F) PSMA-1007), solution injectable n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate, dans la situation clinique suivante : stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial.
Population cible	La population cible pour cette extension d’indication est au maximum de 13 214 patients par an.
Demande de données	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Performances diagnostiques intrinsèques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	11
3.2.2 Comparaison des performances diagnostiques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 avec d'autres techniques d'imagerie	14
3.2.3 Qualité de vie	14
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Autres recommandations de la Commission	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	(¹⁸ F) PSMA-1007 (V09IX17) RADELUMIN 1300 MBq/mL, solution injectable – Flacon en verre multidose de 10 mL (CIP : 34009 550 861 3 0) – Flacon en verre multidose de 15 mL (CIP : 34009 550 861 4 7) – Flacon en verre multidose de 20 mL (CIP : 34009 550 861 5 4) RADELUMIN 2000 MBq/mL solution injectable – Flacon en verre multidose de 10 mL (CIP : 34009 550 897 4 2) – Flacon en verre multidose de 15 mL (CIP : 34009 550 897 5 9) – Flacon en verre multidose de 20 mL (CIP : 34009 550 897 6 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ABX GMBH
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RADELUMIN est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans [la situation clinique suivante] : Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, [...] »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : En cas de suspicion de récurrence du CP – 09/12/2021 pour RADELUMIN 1300 MBq/mL – 17/06/2022 pour RADELUMIN 2000 MBq/mL Date des rectificatifs et teneur concernés par le présent avis : – 17/05/2023 : Extension d'indication (reconnaissance mutuelle) dans la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque, objet du présent dossier Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier
Posologie dans l'indication évaluée	Injection par voie intraveineuse. L'activité de (¹⁸ F) PSMA-1007 recommandée pour un adulte varie de 3,6 à 4,4 MBq/kg de masse corporelle (soit 252-308 MBq pour un adulte de 70 kg), selon le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit radiopharmaceutiques diagnostique pour la détection des tumeurs.
Mécanisme d'action	Le PSMA-1007 se lie aux cellules exprimant le PSMA, notamment les cellules malignes du cancer de la prostate, y compris les métastases, qui sur-expriment le PSMA. Le fluor 18 (¹⁸ F) est un radionucléide dont le champ d'émission permet l'imagerie par TEP. Sur la base de l'intensité des signaux, les images

	de TEP obtenues avec le (¹⁸ F) PSMA-1007 indiquent la présence de protéine PSMA dans les tissus.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – La spécialité RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis. – La spécialité RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] n'est pris en charge dans aucun autre pays d'Europe
Autres indications de l'AMM	RADELUMIN [(¹⁸ F) PSMA-1007] a également une AMM en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement curatif initial.
Rappel des évaluations précédentes	Dans l'indication en cas de suspicion de récurrence, RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] a obtenu : – une autorisation d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 28/04/2022 dans l'indication de l'AMM. – un SMR important et un ASMR IV dans l'indication de l'AMM (avis du 18/06/2022).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 17 janvier 2024. • Date d'adoption : 31 janvier 2024. • Date d'audition du laboratoire : 28 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description et épidémiologie de la maladie

Le cancer de la prostate est dû à la présence de cellules cancéreuses qui se multiplient de façon incontrôlée dans la prostate. Il existe différentes formes en fonction de l'histologie de la tumeur prostatique, il s'agit d'adénocarcinomes dans 95 % des cas et de formes rares (carcinomes neuroendocrines et sarcomes) pour le reste des cas¹.

Avec une incidence de 50 400 cas en 2018, il se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal². Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans³. Le cancer de la prostate se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années². A noter que l'incidence dans les territoires ultra-marins est plus élevée (environ le double) que celle dans l'hexagone.⁴

¹ INCa. Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage de cancer de la prostate par dosage du PSA, états des lieux et des connaissances, 2015. Disponible sur : [Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA - Ref : ETATPROSTATE15 \(e-cancer.fr\)](#)

² INCa. Panorama des cancers en France. 2021. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/pre-view/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf

³ Rozet F et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. Prog urol, 2018,

⁴ Multigner L et al. Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire. 2016.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le tableau clinique du cancer de la prostate est variable et peut aller d'une tumeur asymptomatique, microscopique et bien différenciée, qui peut ne jamais devenir cliniquement significative, à un cancer de haut grade, agressif, développant des métastases avec un fort impact sur la morbi-mortalité.

Plusieurs classifications sont utilisées pour caractériser le cancer de la prostate⁵ :

- La classification TNM permet de définir différents stades (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique).
- La classification histologique ISUP (évolution du score de Gleason) permet de définir 5 grades cellulaires (tumeur bien différenciée, bien à moyennement différenciée, moyennement différenciée, peu différenciée ou indifférenciée).
- La classification pronostique d'Amico permet de classer les tumeurs au stade localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle et donc de leur risque de récurrence après traitement : risque faible, intermédiaire ou élevé. Le risque intermédiaire regroupe une population de patients hétérogènes dont le pronostic est très différent selon différentes caractéristiques cliniques⁶. Le risque de récurrence des patients à risque intermédiaire et à pronostic défavorable se rapproche de celui des patients à haut risque. A noter par ailleurs qu'il existe également deux autres scores pronostiques : le score CAPRA⁷ et STAR-CAP⁸.

Le pronostic en termes de survie des patients diffère fortement en fonction du stade auxquels sont diagnostiqués les patients :

- aux stades localisé et localement avancé (90 %) : le taux de survie à 5 ans est élevé. 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 élevé⁹.
- au stade métastatique (10 à 15 %) : le pronostic est mauvais avec une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses +/- viscérales. Le taux de survie à 5 ans chez ces patients est d'environ 30 %¹⁰.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie diagnostique du cancer de la prostate est décrite dans les recommandations françaises de l'AFU (Association Française d'Urologie)⁵ et européennes de l'EAU (*European Association of Urology*).¹¹

Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique avec palpation de la prostate, le dosage de la concentration sérique de PSA et une IRM qui permet d'augmenter l'identification des cancers de la prostate significatifs et de guider les biopsies prostatiques. Une biopsie de la glande prostatique est réalisée pour confirmer le diagnostic et lorsqu'elle est positive, un bilan d'extension est réalisé.

⁵ Ploussard G et al ; Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. Prog Urol. 2022.

⁶ Serrano NA, Anscher MS. Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations. Oncology (Williston Park). 2016

⁷ Zelic R et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. Eur Urol. 2020.

⁸ Würnschimmel C et al. Validation of the STAR-CAP Clinical Prognostic System for Predicting Biochemical Recurrence, Metastasis, and Cancer-specific Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. Eur Urol. 2021.

⁹ 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.

¹⁰ SCS. Statistiques de survie pour le cancer de la prostate. Disponible sur : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/prognosis-and-survival/survival-statistics>

¹¹ Mottet N et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022.

Le bilan d'extension initial comprend a minima, l'IRM (réalisée avant la biopsie) qui peut s'accompagner en fonction du niveau de risque d'une scintigraphie osseuse avec acquisition couplée à une TDM (TEMP/TDM¹²) (risque intermédiaire si ISUP = 3 et haut risque) + TDM TAP¹³ (haut risque)

En option pour les patients à haut risque, la TEP couplée à une TDM (TEP/TDM) peut s'envisager, avec un niveau de preuve faible d'après les recommandations de l'AFU :

- La TEP/TDM à la (¹⁸F) fluorocholine peut s'envisager, avec un niveau de preuve faible d'après les recommandations de l'AFU.
- La TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA, notamment au (⁶⁸Ga) Ga-PSMA-11, est supérieure à la scintigraphie osseuse avec acquisition associée au TDM (TEMP/TDM) + TDM TAP pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance, avec un niveau de preuve fort d'après les recommandations de l'AFU.¹⁴
- A noter que la TEP/TDM au (¹⁸F) fluorure de sodium (FNa) est également mentionnée parmi les techniques d'imagerie pour la détection d'extensions métastatiques.

Ainsi, pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, les spécialités médicales à visée diagnostique ayant une AMM et pris en charge en France sont les suivantes :

- Les spécialités à base de fluorocholine (¹⁸F) : IASOCHOLINE, FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUROCHOL, PROSTATEP, FLUROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE
- Les spécialités à base de fluorure de sodium (¹⁸F) : CISNAF, IASOFLU, METATRACE
- Un ligand du PSMA marqué au gallium : LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] évalué par la CT en avril 2023 (SMR important, absence d'ISP et ASMR V dans la stratégie diagnostique).

A noter qu'un autre ligand du PSMA marqué au fluor, PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolostat] a obtenu son AMM le 24/07/2023 dans cette indication et est pris en charge dans le cadre d'un accès précoce post-AMM octroyé par le collège de la HAS le 16/11/2023.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux à visée diagnostique

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
TEP au (18F) fluorure de sodium (FNa)				
CISNAF [fluorure (¹⁸ F) de sodium] <i>Cis Bio International</i>	« [...] recherche des métastases osseuses dans les cancers de la prostate, du sein ou du poumon. »	22/09/2010	IMPORTANT ISP faible	ASMR IV par rapport à la scintigraphie au technétium
IASOFLU [fluorure (¹⁸ F) de sodium] <i>Iason GmbH</i>	« [...] Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte [...] »	09/03/2011	IMPORTANT ISP faible	ASMR V par rapport à CISNAF

¹² Tomographie par émission monophotonique couplé à la tomodensitométrie

¹³ Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

¹⁴ Hofman M et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020.

NaF METATRACE [fluorure (^{18}F) de sodium] <i>Petnet Solutions</i>	« [...] Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte [...] »	11/06/2014	IMPORTANT ISP faible	ASMR V par rapport à CISNAF ou IASOFLU
--	---	------------	-------------------------	--

TEP à la (^{18}F) fluorocholine (FCH)

IASOCHOLINE [chlorure de fluorocholine (^{18}F)] <i>Iason GmbH</i>	« [...] Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque. [...] »	04/02/2015	IMPORTANT Sans ISP	ASMR IV dans la stratégie diagnostique
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL [chlorure de fluorocholine (^{18}F)] <i>Cis Bio International</i>	« [...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de réapparition de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). »	17/02/2016	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
FLUOROCHOL [chlorure de fluorocholine (^{18}F)] <i>Advanced Accelerator Applications</i>	« [...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de réapparition de la concentration sérique du PSA. [...] »	06/04/2016	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
PROSTATEP [chlorure de fluorocholine (^{18}F)] <i>Cyclopharma</i>	« [...] Recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de réapparition de la concentration sérique du PSA. [...] »	08/02/2017	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine
FLUOROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE [chlorure de fluorocholine (^{18}F)] <i>Siemens Healthcare GmbH</i>	« [...] Localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement. [...] »	09/11/2017	IMPORTANT Pas d'ISP	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine

TEP aux ligands radiomarqués de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)

LOCAMETZ 25 µg [gallium (^{68}Ga) gozétotide] <i>Advanced Accelerator Applications</i>	« [...] LOCAMETZ, après radiomarquage au gallium-68, est indiqué pour la détection de lésions positives au PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans les situations cliniques suivantes : – stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, – suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement curatif initial, – identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué »	04/04/2023	Important Sans ISP	ASMR V dans la stratégie diagnostique
--	---	------------	-----------------------	---------------------------------------

Concernant LOCAMETZ [gallium (^{68}Ga) gozétotide] marqué au gallium, son radiomarquage peut se faire sur place mais nécessite des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé. Ainsi, son utilisation est restreinte aux établissements/centres disposant de ces moyens qui sont au nombre de 31 (avec Monaco) sur le territoire.

A noter qu'un autre ligand du PSMA, PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolastat] marqué au fluor 18 est également disponibles dans le cadre d'un accès précoce post-AMM dans la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement initial à visée curative. PYLCLARI est fourni déjà radiomarké par le laboratoire, mais en raison de sa durée de stabilité chimique et physique, son approvisionnement sur tout le territoire est impossible.

A noter également que PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolastat] et LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] qui ont respectivement obtenu leur AMM le 24/07/2023 (pour PYLCLARI) et le 09/12/2022 (pour LOCAMETZ) n'étaient pas disponibles à la date de réalisation des études de RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non médicamenteux

Autres techniques d'imageries classiques (IRM, TDM).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles suscitées. Il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie et disponibles sur l'ensemble du territoire.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Dans le cadre de la demande d'inscription de RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] dans cette extension d'indication, le laboratoire a versé 11 publications (dont 1 revue systématique) issues d'une revue de la littérature : Anttinen et al (2021)¹⁵, Giesel et al (2017)¹⁶, Hermsen et al (2022)¹⁷, Ingvar et al (2022)¹⁸, Kesch et al (2017)¹⁹, Kuten et al (2020)²⁰, Malaspina et al (2021)²¹, Privé et al (2021)²², Sprute et al

¹⁵ Anttinen M et al. A Prospective Comparison of 18F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). Eur Urol Oncol. 2021.

¹⁶ Giesel FL et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Apr;44(4):678-688. doi: 10.1007/s00259-016-3573-4. Epub 2016.

¹⁷ Hermsen R et al. Lymph node staging with fluorine-18 prostate specific membrane antigen 1007-positron emission tomography/computed tomography in newly diagnosed intermediate- to high-risk prostate cancer using histopathological evaluation of extended pelvic node dissection as reference. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022.

¹⁸ Ingvar J et al. Assessing the accuracy of [18F]PSMA-1007 PET/CT for primary staging of lymph node metastases in intermediate- and high-risk prostate cancer patients. EJNMMI Res. 2022.

¹⁹ Kesch C et al. Intraindividual Comparison of 18F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. J Nucl Med. 2017.

²⁰ Kuten J et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 with 18F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard. J Nucl Med. 2020.

²¹ Malaspina S et al. Prospective comparison of 18F-PSMA-1007 PET/CT, whole-body MRI and CT in primary nodal staging of unfavourable intermediate- and high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021.

²² Privé BM et al. Evaluating F-18-PSMA-1007-PET in primary prostate cancer and comparing it to multi-parametric MRI and histopathology. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021.

(2021)²³, Tang et al (2023)²⁴ et Awenat et al (2021)²⁵. Ces publications ont porté sur les performances diagnostiques et certaines ont également comparé ces performances diagnostiques à celles d'autres techniques d'imagerie.

Les résultats de certaines de ces études ne seront pas présentés car ils ne permettent pas d'apprécier avec un niveau de certitude suffisant l'efficacité de RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] :

- En raison du faible nombre de patients analysés pour Giesel et al (2017)¹⁶, Kesch et al (2017)¹⁹ et Kuten et al (2020)²⁰ (inférieur à 20 patients)
- En raison de l'absence de mention de performances diagnostiques par patient pour Privé et al (2021)²²
- En raison de l'absence de renseignement du niveau de risque des patients inclus pour Sprute et al (2021)²³

La revue systématique Awenat et al (2021)²⁵ présente les résultats de huit études. Deux de ces études ne présentent pas de résultats de performance ou d'efficacité diagnostique pertinents. Les six autres études sont celles exclues de l'analyse pour les raisons mentionnées au paragraphe précédent (Giesel et al (2017)¹⁶, Kesch et al (2017)¹⁹, Kuten et al (2020)²⁰, Privé et al (2021)²² et Sprute et al (2021)²³). Ainsi, les résultats de cette revue systématique ne seront pas analysés dans cet avis.

Le laboratoire a également fourni 2 autres publications : Arnfield et al (2021)²⁶ et Grunig et al (2021)²⁷ portant sur les fixations osseuses non-spécifiques (définies comme une fixation osseuse focale légère à modérée sans corrélation manifeste avec un cancer) du (¹⁸F) PSMA-1007. Ces deux études portent sur la mise au point du test (bruit de fond, seuil de lecture), et ne portent ni sur l'impact du résultat de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 sur la décision clinique ni sur l'efficacité diagnostique de ce médicament à visée diagnostique. Elles n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

Ainsi, l'évaluation de la demande d'extension d'indication repose sur 5 études :

- L'étude Hermsen et al (2022) : étude prospective monocentrique ayant inclus 117 patients de risque intermédiaire et de haut risque dont l'objectif était de déterminer la précision diagnostique de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 par rapport aux résultats histopathologiques sur la détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens pour la stadification initiale des patients atteints de CP.
- L'étude Ingvar et al (2022)¹⁸ : étude rétrospective monocentrique ayant inclus 106 patients de risque intermédiaire et de haut risque dont l'objectif était d'évaluer la précision diagnostique de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 par rapport aux résultats histopathologiques sur la détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens pour la stadification initiale des patients atteints de CP.
- L'étude Malaspina et al (2021)²¹ : étude prospective monocentrique ayant inclus 79 patients de risque intermédiaire et de haut risque dont l'objectif était de comparer la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 à d'autres techniques d'imagerie (IRM du corps entier + IRM de diffusion et TDM) pour la stadification initiale des patients atteints de CP.

²³ Sprute K et al. Diagnostic Accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2021.

²⁴ Tang Y et al. Status of 18F-PSMA-1007-PET/CT compared with multiparametric MRI in preoperative evaluation of prostate cancer. World J Urol. 2023.

²⁵ Awenat S et al. Diagnostic Role of 18F-PSMA-1007 PET/CT in Prostate Cancer Staging: A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2021.

²⁶ Arnfield EG et al. Clinical insignificance of [18F]PSMA-1007 avid non-specific bone lesions: a retrospective evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021.

²⁷ Grünig H et al. Focal unspecific bone uptake on [18F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021.

- L'étude Anttinen et al (2021)¹⁵ : étude prospective monocentrique ayant inclus 80 patients de haut risque dont l'objectif était de comparer différentes modalités (techniques d'imagerie) pour la stadification initiale des patients atteints de CP.
- L'étude Tang et al (2023)²⁴ : étude rétrospective monocentrique ayant inclus 130 patients de risque faible, intermédiaire et de haut risque dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007, de l'IRM et de leur combinaison par rapport aux résultats histopathologiques sur la détection des métastases des ganglions lymphatiques, des extensions extra-prostatiques et des invasions de la vésicule séminale pour la stadification initiale des patients atteints de CP.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Performances diagnostiques intrinsèques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007

L'évaluation des performances diagnostiques intrinsèques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 reposent sur 5 études :

- Pour la détection des métastases ganglionnaires : Hermesen et al (2022)¹⁷, Ingvar et al (2022)¹⁸, Malaspina et al (2021)²¹ et Tang et al (2023)²⁴ (résultats dans le Tableau 2) ;
- Pour la détection des lésions squelettiques : Anttinen et al (2021)¹⁵ (résultats dans le Tableau 3) ;
- Pour la détection des extension extra-prostatiques (T4 dans la classification NCCN) et des invasions de la vésicule séminale (T3b dans la classification NCCN) : étude Tang et al (2023)²⁴ (résultats dans le Tableau 4).

Les résultats de ces études sont résumés dans les tableaux 2, 3 et 4 ci-dessous.

Tableau 2 : Efficacité diagnostique de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 pour la détection des métastases ganglionnaires

Etude	Design	Niveau de risque dans la classification d'Amico	Technique d'imagerie évaluée	Stade du test	Lecteurs du résultat (Évaluation visuelle)	Etalon vérité	Objectifs diagnostiques	Résultats (%, IC95%)
Hermesen et al (2022)¹⁷	Prospective Monocentrique (Pays-Bas) – 117 patients inclus – 64 patients analysés	35% de risque intermédiaire 65% de haut risque	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés sans mention d'indépendance ni d'aveugle des autres données	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens	Chez les patients à haut risque : – Se par patient : 59,1 [36,4 – 79,3] – Sp par patient : 90,5 [77,4 – 97,3] – VPP par patient : 76,5 [54,6 – 89,8] – VPN par patient : 80,8 [71,7 – 87,6]
Ingvar et al (2022)¹⁸	Rétrospective Monocentrique (Suède) – 106 patients inclus – 80 patients analysés	23% de risque intermédiaire 77% de haut risque	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Stadification initiale	1 lecteur expérimenté en aveugle avec validation (peu claire) des résultats mais biais d'interprétation possible	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens	Chez les patients à haut risque : – Se par patient : 35 [15,4 – 59,2] – Sp par patient : 96,7 [88,5 – 99,6] – VPP par patient : 77,8 – VPN par patient : 81,7
Malaspina et al (2021)²¹	Prospective Monocentrique (Finland) – 79 patients inclus – 79 patients analysés	22% de risque intermédiaire 78% de haut risque	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés en aveugle et indépendants	Etalon composite comprenant les résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques, et de suivi (répartition non précisée)	Détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens	Tous risques confondus : – Se par patient : 77 [60 – 89] à 90 [75 – 97] – Sp par patient : 94 [83 – 98] à 98 [89 – 100] – Précision par patient : 90 [81 – 95] à 93 [85 – 96]
Tang et al (2023)²⁴	Rétrospective Monocentrique (Chine) – 130 patients inclus – 130 patients analysés	0,8% de faible risque 8,5% de risque intermédiaire 90,8% de haut risque	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés sans mention d'indépendance ni d'aveugle des autres données	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	Tous risques confondus : – Se par patient : 62,5 – Sp par patient : 90,4 – Précision par patient : 86,9

Tableau 3 : Efficacité diagnostique de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 pour la détection des lésions squelettiques

Etude	Design	Niveau de risque dans la classification d'Amico	Technique d'imagerie évaluée	Stade du test	Lecteurs du résultat (Évaluation visuelle)	Etalon vérité	Objectifs diagnostiques	Résultats (% , IC95%)
Anttinen et al (2021) ¹⁵	Prospectif Monocentrique – 80 patients inclus – 79 patients analysés	Haut risque (100%)	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés en aveugle et indépendants	Etalon composite comprenant les résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques, biochimiques et de suivi sur une période d'au moins 12 mois (répartition non précisée)	Détection des métastases squelettiques	– Se par patient : 94 [82 – 100] à 100 [100 – 100] – Sp par patient : 79 [69 – 89] à 90 [83 – 98] – Précision par patient : 84 [74 – 93] à 86 [77 – 95]

Tableau 4 : Efficacité diagnostique de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 pour la détection des extension extra-prostatiques ainsi que pour la détection des invasions de la vésicule séminale

Etude	Design	Niveau de risque dans la classification d'Amico	Technique d'imagerie évaluée	Stade du test	Lecteurs du résultat (Évaluation visuelle)	Etalon vérité	Objectifs diagnostiques	Résultats
Tang et al (2023) ²⁴	Rétrospective Monocentrique – 130 patients inclus – 130 patients analysés	0,8% de faible risque 8,5% de risque intermédiaire 90,8% de haut risque	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés sans mention d'indépendance ni d'aveugle des autres données	Résultats histopathologiques	Détection des extensions extra-prostatiques (T4 dans la classification NCCN)	Tous risques confondus : – Se par patient : 23,0 – Sp par patient : 100,0
							Détection des invasions de la vésicule séminale (T3b dans la classification NCCN)	Tous risques confondus : – Se par patient : 51,9 – Sp par patient : 100,0

3.2.2 Comparaison des performances diagnostiques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 avec d'autres techniques d'imagerie

Parmi les études précédemment citées, 3 ont comparé de manière descriptive les performances diagnostiques de la TEP/TDM au (18F) PSMA-1007 à celles d'autres techniques d'imagerie : Anttinen et al (2021)¹⁵, Malaspina et al (2021)²¹ et Tang et al (2023)²⁴. Les résultats de ces comparaisons sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Comparaison des performances diagnostiques de la TEP/TDM avec d'autres techniques d'imagerie

Etude	Technique d'imagerie évaluée	Objectifs diagnostiques	Résultats (%, IC ₉₅ %)	
			Se par patient	Sp par patient
Anttinen et al (2021)¹⁵ N = 79 patients à haut risque analysés	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Détection des métastases squelettiques	94 [82 – 100] à 100 [100 – 100]	79 [69 – 89] à 90 [83 – 98]
	Scintigraphie osseuse		38 [14 – 61] à 69 [46 – 91]	86 [77 – 94] à 100 [100 – 100]
	TDM		25 [4 – 46] à 56 [32 – 81]	49 [37 – 62] à 100 [100 – 100]
	TEMP/TDM		44 [19 – 68] à 66 [39 – 86]	87 [79 – 96] à 98 [95 – 101]
	IRM corps entier + IRM de diffusion		44 [19 – 68] à 69 [46 – 91]	88 [81 – 97] à 98 [95 – 102]
Malaspina et al (2021)²¹ N = 79 patients analysés (78% de haut risque)	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens	77 [60 – 89] à 90 [75 – 97]	94 [83 – 98] à 98 [89 – 100]
	TDM		16 [7 – 32] à 39 [24 – 56]	91 [80 – 97] à 98 [89 – 100]
	IRM du corps entier + IRM de diffusion		37 [22 – 55] à 50 [33 – 67]	91 [80 – 97] à 98 [89 – 100]
Tang et al (2023)²⁴	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	62,5	90,4
	IRM		25,0	93,0
	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Détection des extensions extra-prostatiques (T4 dans la classification NCCN)	23,0	100,0
	IRM		44,6	89,3
	TEP/TDM au (18F) PSMA-1007	Détection des invasions de la vésicule séminale (T3b dans la classification NCCN)	51,9	100,0
	IRM		40,7	98,1

3.2.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études.

3.3 Profil de tolérance

Le (¹⁸F) PSMA-1007 est commercialisé depuis décembre 2022 (disponible en accès précoce en France de mai 2021 à décembre 2022), pour le moment uniquement en France chez les patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate mais possède une AMM dans la stadification initiale et la récurrence biologique dans 5 pays (France, Pays-Bas, Autriche, Belgique, Espagne et Grèce).

Selon les 2 derniers PSURs disponibles depuis la 1^{ère} évaluation de RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] par la Commission, couvrant respectivement les périodes du 10/06/2022 au 09/12/2022 et du 10/12/2022 au 09/06/2023, l'exposition totale cumulée au cours de l'accès précoce était de 1 184 patients et depuis la commercialisation (décembre 2022) de 1 247 patients. Au cours de la période couverte par ces 2 derniers PSURs, un nouveau risque a été identifié et ajouté au profil de tolérance :

- Les erreurs d'interprétation de l'imagerie TEP en tant que risque important potentiel.

Selon le RCP, le profil de sécurité du (¹⁸F) PSMA-1007 a été évalué chez 191 patients atteints d'un cancer de la prostate suspecté d'être récurrent biologique (étude ABX-CT-301), et avec des résultats de plus de 1000 patients publiés dans la littérature.

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 du (¹⁸F) PSMA-1007 est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

Le résumé des risques du dernier PGR de RADELUMIN [(¹⁸F) PSMA-1007] (version 0.5, 03/02/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Erreurs d'interprétation de l'imagerie TEP
Informations manquantes	– Aucun

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Il existe aujourd'hui 2 autres spécialités ligands du PSMA disponibles dans la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque :

- LOCAMETZ [gallium (⁶⁸Ga) gozétotide] marqué au gallium, inscrit sur la liste collectivité depuis juin 2023 ;
- PYLCLARI [(¹⁸F) piflufolastat] marqué au fluor, disponible en accès précoce depuis novembre 2023.

Pour rappel (Cf. paragraphe 2.2), PYLCLARI (comme RADELUMIN) est fourni déjà radiomarké par le laboratoire et l'approvisionnement ne couvre pas tout le territoire français. Quant à LOCAMETZ, le radiomarkage peut se faire sur place mais nécessite des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé.

Ces deux spécialités sont donc complémentaires afin de couvrir le besoin médical sur le territoire français en raison de leur différence en termes de modalité d'emploi. Néanmoins certaines zones

géographiques peuvent demeurer insuffisamment couvertes en raison des contraintes suscitées de chaque spécialité.

Ainsi, l'introduction d'une nouvelle spécialité telle que RADELUMIN est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernés au regard des aspects suivants :

- amélioration de la couverture territoriale pour l'accès à la TEP au ligand PSMA (en France métropolitaine) puisque RADELUMIN couvre en partie un autre périmètre géographique que celui couvert par PYLCLARI et ne nécessite pas de compétences et de structure particulière contrairement à LOCAMETZ ;
- cependant, comme pour PYLCLARI, il est fourni déjà radiomarké par le laboratoire et sans possibilité de d'approvisionnement sur tout le territoire.

3.6 Programme d'études

Selon les informations fournies par le laboratoire, aucune étude n'est actuellement préparée par le laboratoire exploitant en tant que promoteur.

Cependant, le laboratoire précise que des études pourront être entreprises confortant les quelques séries publiées d'efficacité et de tolérance de RADELUMIN à d'autres stades évolutifs du cancer de la prostate : restadification et suivi de l'efficacité des thérapeutiques en cas de résistance à la castration, évaluation pré-thérapeutique et suivi de la radiothérapie interne vectorisée avec un ligand radiomarké du PSMA.

4. Discussion

Au total, la performance diagnostique de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 lors de la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial a été explorée dans 5 études retenues pour l'analyse :

- Quatre études : Hermsen et al (2022)¹⁷, Ingvar et al (2022)¹⁸, Malaspina et al (2021)²¹ et Tang et al (2023)²⁴ ont mesuré les performances diagnostiques de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 pour la détection des métastases ganglionnaires et ont montré :
 - Une sensibilité par patient comprise entre 53,3 % [34,3 – 71,7] et 90 % [75 – 97]
 - Une spécificité par patient comprise entre 90,5 % [77,4 – 97,3] et 96,7 % [88,5 – 99,6]
 - Une VPP patient était comprise entre 76,5 % [54,6 – 89,8] et 77,8 %
 - Une VPN patient était comprise entre 80,8 % [71,7 – 87,6] et 81,7 %
- Une étude : Anttinen et al (2021)¹⁵ a mesuré les performances diagnostiques de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 pour la détection des lésions squelettiques et a montré une sensibilité par patient allant de 94 % [82 – 100] à 100% [100 – 100] et une spécificité par patient allant de 79% [69 – 89] à 90% [83 – 98].
- Une étude Tang et al (2023)²⁴ a également mesuré les performances diagnostiques de la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 pour la détection des extension extra-prostatiques (T4 dans la classification NCCN) ainsi que pour la détection des invasions de la vésicule séminale (T3b dans la classification NCCN) et a respectivement montré une sensibilité par patient de 23,0% et 51,9% et une spécificité par patient de 100,0 % et 100,0 %. A noter qu'aucun des résultats n'était borné par un intervalle de confiance.

Néanmoins, le niveau de preuve des études présentées reste incertain principalement au regard d'au moins l'un des éléments suivants : étude rétrospective, inclusion de patients à risque intermédiaire

(hors indication AMM), validation histologique non renseignée ou non disponible pour l'ensemble des patients.

De plus, la Commission regrette :

- l'absence de comparaison robuste avec d'autres examens diagnostiques disponibles (notamment les autres techniques d'imagerie conventionnelles, la TEP/TDM à la fluorocholine ou au FNa) alors que celles-ci étaient possibles ; les résultats des comparaisons des performances diagnostiques avec celles d'autres techniques d'imagerie n'étant que descriptives dans les études Anttinen et al (2021)¹⁵, Malaspina et al (2021)²¹ et Tang et al (2023)²⁴ ;
- l'absence de données robustes d'impact sur la prise en charge des patients ainsi que l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents.

A noter que dans une étude randomisée (proPSMA)¹⁴, les performances diagnostiques de la TEP/TDM avec un autre ligand du PSMA (PSMA-11) radiomarquée au 68Ga ont été comparées à celles de l'imagerie conventionnelle (TEMP/TDM + TDM TAP) dans la stadification des cancers à haut risque. Les résultats ont démontré des résultats supérieurs en faveur de la TEP/TDM sur la sensibilité, la spécificité et la précision par patient. Néanmoins, l'impact de la TEP/TDM au PSMA sur la prise en charge dans ce contexte reste à démontrer. Il en est de même pour la comparaison avec le TEP/TDM à la fluorocholine (18F).

En termes de tolérance, le profil de ce médicament est acceptable, bien qu'il persiste un manque de données de tolérance à long terme.

Enfin, l'introduction de cette nouvelle spécialité est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard des aspects suivants :

- amélioration de la couverture territoriale pour l'accès à la TEP au ligand PSMA (en France métropolitaine) puisque RADELUMIN couvre en partie un autre périmètre géographique que celui couvert par PYLCLARI et ne nécessite pas de compétences et de structure particulière contrairement à LOCAMETZ ;
- cependant, comme pour PYLCLARI, il est fourni déjà radiomarqué par le laboratoire et sans possibilité de d'approvisionnement sur tout le territoire.

Compte tenu de ces éléments, la TEP/TDM au (¹⁸F) PSMA-1007 contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique

RADELUMIN ((¹⁸F) PSMA-1007) a une place dans la stratégie diagnostique pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial. Il s'agit d'une alternative supplémentaire en tant qu'examen optionnel, selon les recommandations en vigueur.⁵

Néanmoins l'apport de ces ligands au PSMA marqués dans la stratégie diagnostique en termes d'exactitude diagnostique, d'impact sur la prise en charge des patients et de bénéfice clinique reste encore à confirmer par des études de meilleur niveau de preuve. Ces études s'intéresseraient notamment à comparer chez le même patient le bilan d'extension standard seul (incluant l'ensemble des

techniques d'imagerie conventionnelles) au bilan d'extension standard complété de l'examen au PSMA sur des critères d'exactitude diagnostique et d'impact sur la prise en charge.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie diagnostique (paragraphe 5.1), les CCP sont limités :

- Aux spécialités à base de fluorocholine 18F : **IASOCHOLINE, FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUOROCHOL, PROSTATEP, FLUOROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE**
- Aux spécialités à base de fluorure de sodium 18F : **CISNAF, IASOFLU, NaF METATRACE**
- Au ligand du PSMA marqué au gallium : **LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide)**
- Au ligand du PSMA marqué au fluor : **PYLCLARI ((18F) piflufolastat)**

A noter qu'il existe d'autres techniques d'imageries classiques disponibles dans le cadre du bilan standard IRM, scintigraphie, TDM.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de la prostate est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ➔ Compte tenu des données de performance diagnostique de la TEP au (18F) PSMA-1007) dans les 5 études (issues d'une revue de la littérature) retenues pour l'analyse et malgré l'absence de données robustes d'impact sur la prise en charge des patients, le rapport efficacité/effets indésirables est important pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial.
- ➔ Il existe des alternatives diagnostiques mentionnées dans la section 5.2.
- ➔ La TEP au (18F) PSMA-1007 constitue une alternative supplémentaire pour la stadification initiale (examen optionnel) des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer de la prostate ;
- du besoin médical partiellement couvert pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial par les alternatives disponibles suscitées ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire 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, la Commission considère que le service médical rendu par RADELUMIN ((18F) PSMA-1007), solution injectable, est important dans l'extension d'indication de l'AMM : « [...] pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire

spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans [la situation clinique suivante] : Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, [...] »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RADELUMIN ((18F) PSMA-1007), solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données de performance diagnostique de la TEP au (18F) PSMA-1007) dans les 5 études (issues d'une revue de la littérature) retenues pour l'analyse et de l'absence de données robustes d'impact sur la prise en charge des patients,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie,
- de son profil de tolérance satisfaisant,
- du besoin médical qui reste partiellement couvert,

la Commission considère que RADELUMIN ((18F) PSMA-1007), solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate, dans la situation clinique suivante : stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial.

5.5 Population cible

La population cible de RADELUMIN ((18F) PSMA-1007), solution injectable dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans la situation clinique suivante : Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial.

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. Cependant, des éléments d'estimation sont apportés ci-dessous.

L'incidence des nouveaux diagnostics de cancer de la prostate en France peut être estimé à 66 070 nouveaux cas en 2020.²⁸ Parmi ceux-ci, on estime que 15 à 20 % sont à haut risque de progression.²⁹

En considérant que la TEP aux ligand PSMA soit utilisée comme alternative supplémentaire en tant qu'examen optionnel chez ces patients (selon les recommandations en vigueur⁵), le nombre maximum d'examens dans cette situation clinique peut être estimé à 13 214.

²⁸ OMS. Globocan 2020. 2020. Disponible sur : [Cancer Today \(iarc.fr\)](https://globoviz.com/fr/)

²⁹ Rozet, F et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Progrès en Urologie. 2011. Disponible sur : [Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l'association française d'urologie \(urofrance.org\)](https://www.urofrance.org/)

La population cible pour cette extension d'indication est au maximum de 13 214 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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