

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

gallium (68Ga) gozétotide

**ILLUCCIX 25
microgrammes,**

trousse pour préparation radiopharmaceutique

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- Cancer de la prostate
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'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 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 »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) a une place dans la stratégie diagnostique :

- pour la stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque avant un traitement curatif initial : il s'agit d'une alternative supplémentaire, au même titre que LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide), en tant qu'examen optionnel ;
- en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial : il s'agit d'un examen de 1^{ère} intention, au même titre que RADELUMIN ((18F) PSMA-1007) et LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) ;
- pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué : il s'agit d'un examen de 1^{ère} intention pour l'identification des patients positifs au PSMA, au même titre que LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide).

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre 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 prise en charge diagnostique du cancer de la prostate. La Commission considère que ILLUCCIX (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate, 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 de PSA après un traitement curatif initial, – identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué.
Population cible	La population cible ne peut pas être estimée.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Qualité de vie	24
3.4 Profil de tolérance	24
3.5 Synthèse des données d'utilisation	27
3.6 Modification du parcours de soins	27
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	36
5.6 Demande de données	36
5.7 Autres recommandations de la Commission	37
6. Annexe : Rappel des données précédemment évaluées par la Commission	38
6.1 Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial	38
6.2 Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial	43

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 – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	ILLUCCIX 25 microgrammes est une nouvelle trousse pour préparation radiopharmaceutique à base de gallium (68Ga) gozétotide. Il s'agit d'une spécialité identique à la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique, également indiquée « 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 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 (voir rubrique 4.4). » LOCAMETZ a précédemment fait l'objet d'une évaluation par l'Inter-Commission qui lui a octroyé un SMR important dans l'ensemble de ces indications d'AMM (avis du 04/04/2023)¹.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. ILLUCCIX, après radiomarquage au gallium-68, est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (<i>Prostate-Specific Membrane Antigen</i>, PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes : – stadification initiale des patients atteints d'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 (voir rubrique 4.4). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	gallium (68Ga) gozétotide (V09IX14) ILLUCCIX 25 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique – 1 flacon en verre de 25 microgrammes de poudre + 1 flacon en verre de 2,5 mL de solvant + 1 flacon vide. Trousse pour une utilisation avec le générateur Eckert & Ziegler GalliaPharm germanium-68/gallium-68 (68Ge/68Ga) (CIP : 34009 551 080 9 2) – 1 flacon en verre de 25 microgrammes de poudre + 1 flacon en verre de 6,4 mL de solvant + 1 flacon vide. Trousse pour une utilisation avec le générateur RE ELiT Galli Ad germanium-68/gallium-68 (68Ge/68Ga) (CIP : 34009 551 081 0 8)

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 septembre 2022 pour l'inscription de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide).

Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TELEX INNOVATIONS S.A. (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : L'AMM a été octroyée par l'ANSM le 24/04/2024. Ce médicament fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risque européen. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	Ce médicament doit être administré uniquement par des professionnels de santé formés disposant d'une expertise technique dans l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et uniquement dans un établissement de médecine nucléaire agréé. Les images de TEP/TDM doivent être interprétées uniquement par des lecteurs formés à l'interprétation des images de TEP/TDM au gallium (68Ga) (voir rubrique 4.4). Ce médicament est destiné à un usage intraveineux et multidose. Il doit être reconstitué et radiomarké avant administration au patient. L'activité injectée recommandée est de 1,8 à 2,2 MBq par kilogramme de poids corporel (correspondant à 126 à 154 MBq pour un adulte pesant 70 kg), avec une dose minimale de 111 MBq jusqu'à une dose maximale de 259 MBq. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour détection des tumeurs. Il s'agit du second ligand du PSMA marqué au gallium ayant l'AMM dans cette indication. A noter qu'il existe en France un autre ligand du PSMA lié au gallium disponible dans le cadre d'un accès compassionnel (cf. partie 2.2 Prise en charge actuelle).
Mécanisme d'action	Le gallium (68Ga) gozétotide se lie aux cellules exprimant le PSMA, notamment les cellules malignes du cancer de la prostate, qui sur-expriment le PSMA. Le gallium-68 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 gallium (68Ga) gozétotide 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 : – En Europe, une demande de prise en charge est en cours d'examen en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, en Italie, au Royaume-Uni, au Luxembourg, au Danemark, et en Norvège ; – Aux Etats-Unis, ILLUCCIX (gallium (68Ga) gozétotide) 25 mg est approuvé dans une indication quasiment superposable : « <i>ILLUCCIX, after radiolabeling with Ga 68, is a radioactive diagnostic agent indicated for positron emission tomography (PET) of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positive lesions in men with prostate cancer:</i> • <i>With suspected metastasis who are candidates for initial definitive therapy ;</i> • <i>With suspected recurrence based on elevated serum prostate-specific antigen (PSA) level ;</i> • <i>For selection of patients with metastatic prostate cancer, for whom lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan PSMA-directed therapy is indicated. »</i>

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 10 septembre 2025.
 - Date d'adoption : 24 septembre 2025.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description 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'adénocarcinome dans 95% des cas et de formes rares (carcinomes neuroendocrines et sarcomes) pour le reste des cas².

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 prostate³ :

- 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 aux stades localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle et donc 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 cliniques⁴. Le risque de récurrence des patients à risque intermédiaire et 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 CAPRA et STAR-CAP.

Le pronostic 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 très 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 élevé⁵ ;

² 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.

³ Ploussard G et al ; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie, Groupe Prostate, Maison de l'Urologie. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. 2024

⁴ 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.

⁵ 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.

- 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 %⁶.

Épidémiologie

Avec une incidence de 50 400 cas en 2018, il se situe au 1er rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal⁷. 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 ans⁸. Le cancer de la prostate se situe au 3e rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années⁷.

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)³ et européennes de l'EAU (European Association of Urology)⁹.

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 (antigène spécifique de la prostate) 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 (primauté des biopsies ciblées guidées par l'IRM) est réalisée pour confirmer le diagnostic et lorsqu'elle est positive, un bilan d'extension est réalisé.

Selon les recommandations françaises les plus récentes de l'AFU :

→ **Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial**

Chez les patients à faible risque ou risque intermédiaire avec score ISUP ≤ 2 : l'IRM prostatique et pelvienne (réalisée avant la biopsie) est suffisante.

Chez les patients à risque intermédiaire ou à haut-risque, en plus de l'IRM, un bilan d'extension est réalisé. Ainsi, dans le cadre de ce bilan :

- L'imagerie TEP/TDM est recommandée en 1^{ère} intention (plus performante que la scintigraphie osseuse), si l'accès ne retarde pas la prise en charge ;
- La TEP/TDM aux ligands radiomarqués de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) doit être privilégiée si son accessibilité le permet ;
- La TEP/TDM la [18F] flurorocholine (FCH) peut être envisagée ;
- La scintigraphie osseuse + TDM TAP reste une alternative. A noter que si le bilan d'extension consiste en une TDM TAP + scintigraphie osseuse, celle-ci doit inclure systématiquement une acquisition TEMP/TDM TAP.

⁶ 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>

⁷ 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

⁸ Rozet F et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. Prog urol, 2018.

⁹ Cornford P et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2024.

A noter que la TEP/TDM au [18F] fluorure de sodium (FNa) n'est plus mentionnée dans les recommandations françaises parmi les techniques d'imagerie pour la détection d'extensions métastatiques.

→ Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

Un bilan d'extension est réalisé lors de la récurrence biologique après traitement local. La récurrence biologique (RB) est définie en fonction du type de traitement du cancer de la prostate³ :

Traitement	Définition de la récurrence biologique ¹⁰
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie ± hormonothérapie	PSA Nadir ¹¹ + 2 ng/mL
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/mL

Après un premier traitement, le risque de récurrence biologique, 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 des mesures itératives de la concentration sérique de PSA¹².

Après chirurgie, la TEP/TDM (FCH ou ligand radiomarqué du PSMA) est l'examen de référence. Elle n'est cependant pas indispensable en cas de PSA bas et de faible vitesse. La réalisation de la TEP/TDM ne doit pas retarder la prise en charge si un traitement de rattrapage précoce par radiothérapie est envisagé. La négativité de la TEP/TDM ne doit pas remettre en question ni retarder un traitement de rattrapage précoce par radiothérapie, si celui-ci est indiqué. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication est à discuter au cas par cas.

Après radiothérapie, les examens de référence sont : le TEP TDM pour la recherche d'une récurrence à distance, et l'IRM pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La TEP/TDM (à la fluorocholine ou avec un ligand radiomarqué du PSMA) est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques.

A noter que la TEP/TDM au [18F] fluorure de sodium (FNa) et la TEP/TDM à la fluciclovine ne sont plus mentionnées parmi les techniques d'imagerie pour la détection d'extensions métastatiques.

→ Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini par¹³ :

- une testostéronémie < 50 ng/dL (ou < 1,7 nmol/l) associée à :
 - une progression biologique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/mL)
 - ou à une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) ;

¹⁰ A noter n'existe pas de définition consensuelle de la récurrence biologique après traitement glande entière par HIFU (Ultrasons focalisés de haute intensité) et cryothérapie. Deux définitions sont retrouvées dans la littérature : nadir+2 (Phoenix) ou nadir+1,2 (Stuttgart).

¹¹ Nadir : concentration de PSA circulant la plus basse obtenue.

¹² HAS. Avis de l'inter-commission pour RADELUMIN du 8 Juin 2022. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - RADELUMIN \(\[18F\]PSMA-1007\) - Cancer de la prostate \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/18FIPSMa-1007-Cancer-de-la-prostate)

¹³ 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 - Management of metastatic disease and castration resistance. Prog Urol. 2022 Nov.

- et ce malgré une castration :
 - médicamenteuse par suppression androgénique (ADT), en association soit à une chimiothérapie par taxane (docétaxel et cabazitaxel en 2ème intention) ou à une hormonothérapie nouvelle génération
 - ou chirurgicale.

Aujourd'hui, LOCAMETZ (gallium [68GA] gozétotide) est la seule spécialité disponible pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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
Stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque avant un traitement curatif initial				
Ligand du PSMA marqué au gallium				
LOCAMETZ (gallium [68GA] gozétotide) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	« Détection de lésions PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans (...) [la] stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial (...). »	04/03/2023	Important	ASMR V dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
Ligand du PSMA marqué au fluor				
RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) ABX GMBH	« Détection de lésions PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans [la situation clinique suivante] : Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial, [...] ». »	28/02/2024	Important	ASMR V dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
PYLCLARI ([18F] piflufolas- tat7) CURIUM PET FRANCE	« Détection de lésions PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans (...) [la] stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial (...). »			
Spécialités à base de fluorocholine 18F				
IASOCHOLINE (18F-fluorocholine) lason	« 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.
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (18F-fluorocholine) CIS Bio Internatio- nal	« (...) Recherche de récidence 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.
FLUOROCHOL 222 MBq/mL	« (...) Recherche de récidence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la	06/4/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine (IASOCHOLINE et FLUOROCHOLINE CIS BIO

(18F-Fluorocholine) Advanced Accelerator Applications	concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). »			INTERNATIONAL) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.
PROSTATEP 500 MBq/mL (18F-fluorocholine) Cyclopharma	« (...) Recherche de récurrence locorégionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (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, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL).
FLUOROCHOLINE (18F) SIEMENS HEALTHCARE (18F-fluorocholine) SIEMENS HEALTHCARE GMBH	« (...) 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	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, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International).

Spécialités à base de fluorure de sodium

CISNAF (fluorure de sodium) CIS Bio International	« (...) 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.
IASOFLU (fluorure de sodium) IASON GmbH	« (...) 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.
NaF METATRACE (fluorure de sodium) PETNET SOLUTIONS	« (...) 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

Suspicion récurrence de CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

Ligand du PSMA marqué au gallium

LOCAMETZ (gallium [68GA] gozétotide) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	« Détection de lésions positives PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans (...) [la] 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 (...) ».	04/03/2023	Important	ASMR V dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
---	---	------------	-----------	---

Ligand du PSMA marqué au fluor

RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) ABX GMBH	« 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). »	08/06/2022	Important	ASMR IV dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
---	--	------------	-----------	--

PYLCLARI ([18F] piflufolastat7) CURIMUM PET FRANCE	« Détection de lésions PSMA par TEP chez les adultes atteints d'un CP dans les situations cliniques suivantes : (...) pour localiser une récurrence du cancer de la prostate, chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative. »	28/02/2024	Important	ASMR V dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
--	---	------------	-----------	---

Spécialités à base de fluorocholine 18F

IASOCHOLINE (18F-fluorocholine) IASON GmbH	« 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.
FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL (18F-fluorocholine) CIS Bio International	« (...) Recherche de récurrence locorégionale 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.
FLUOROCHOL 222 MBq/mL (18F-Fluorocholine) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	« (...) Recherche de récurrence locorégionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA). »	06/4/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de fluorocholine (IASOCHOLINE et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.
PROSTATEP 500 MBq/mL (18F-fluorocholine) Cyclopharma	« (...) Recherche de récurrence locorégionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (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, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL).
FLUOROCHOLINE (18F) SIEMENS HEALTHCARE (18F-fluorocholine) SIEMENS HEALTHCARE GMBH	« (...) 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	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, FLUOROCHOL et FLUOROCHOLINE CIS Bio International).

Spécialités à base de fluorure de sodium

CISNAF (fluorure de sodium) CIS Bio International	« (...) 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.
IASOFLU (fluorure de sodium) IASON GmbH	« (...) 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.

NaF METATRACE (fluorure de sodium) PETNET SOLUTIONS	« (...) 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
---	---	------------	-----------	---

Spécialité à base de fluciclovine 18F

AXUMIN (fluciclovine) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	« (...) 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.
--	--	------------	-----------	---

Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué

Ligand du PSMA marqué au gallium

LOCAMETZ (gallium [68GA] gozétotide) ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	« Détection de lésions positives PSMA par TEP chez des adultes atteints d'un CP dans (...) l'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. »	04/03/2023	Important	ASMR V dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
--	--	------------	-----------	---

➔ Traitements non-médicamenteux

Dans la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial et en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial, des interventions diagnostiques non médicamenteuses, à savoir les autres techniques d'imagerie classiques (IRM, scintigraphie, TDM), peuvent également être utilisées.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement :

- **partiellement couvert pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial** par les alternatives disponibles suscitées ;
- **partiellement couvert en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial** par les alternatives disponibles suscitées ;
- **partiellement couvert pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA** par LOCAMETZ (gallium [68GA] gozétotide).

Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux moyens diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

L'évaluation d'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose sur treize publications issues d'une revue de la littérature. Ces publications ont porté sur l'efficacité diagnostique et/ou l'impact sur la prise en charge clinique et certaines ont également comparé l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 à celles d'autres techniques d'imagerie.

Sept publications, à savoir Woythal et al. (2018)¹⁴, Yaxley et al. (2019)¹⁵, Hofman et al. (2020)¹⁶, van Kalmthout et al. (2020)¹⁷, Maurer et al. (2016)¹⁸, Kopp et al. (2020)¹⁹, Lengana et al. (2018)²⁰, ont déjà été évaluées par l'Inter-Commission dans l'avis d'inscription du 04/04/2023 de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide)¹. Ces études sont rappelées en annexe.

Six publications supplémentaires ont été soumises à l'appui de ce dossier : Hope et al. (2021)²¹, Erdem et al. (2022)²², Esen et al. (2021)²³, Yaxley, Raveenthiran et al. (2019)²⁴, Maestroni et al. (2023)²⁵, et Nalliah et al. (2022)²⁶ qui ont évalué l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 dans la détection des métastases des ganglions pelviens en stadification initiale.

Ces études sont présentées au paragraphe 3.2.1.2.

¹⁴ Woythal et al. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by 68Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer. J Nucl Med. 2018.

¹⁵ Yaxley et al. Outcomes of Primary Lymph Node Staging of Intermediate and High Risk Prostate Cancer with 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Compared to Histological Correlation of Pelvic Lymph Node Pathology. J Urol. 2019.

¹⁶ Hofman et al ; proPSMA Study Group Collaborators. 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.

¹⁷ Van Kalmthout et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer. J Urol. 2020.

¹⁸ Maurer T et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol. 2016.

¹⁹ Kopp J et al. 68Ga-PSMA PET/CT based primary staging and histological correlation after extended pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy. World J Urol. 2020

²⁰ Lengana T et al. 68Ga-PSMA PET/CT Replacing Bone Scan in the Initial Staging of Skeletal Metastasis in Prostate Cancer: A Fait Accompli? Clin Genitourin Cancer. 2018.

²¹ Hope et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1635-1642.

²² Erdem et al. How accurate is 68Gallium-prostate specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography (68Ga-PSMA PET/CT) on primary lymph node staging before radical prostatectomy in intermediate and high risk prostate cancer? A study of patient and lymph node based analyses. Urol Oncol. 2022 Jan;40(1):6.e1-6.e9.

²³ Esen et al. 68Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging Before Radical Prostatectomy: Central Review of Imaging and Comparison with Histopathology of Extended Lymphadenectomy. Eur Urol Focus. 2021 Mar;7(2):288-293.

²⁴ Yaxley, Raveenthiran et al. Risk of metastatic disease on 68 gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. BJU Int. 2019 Sep;124(3):401-407.

²⁵ Maestroni et al. Lymph node staging with 68Ga-PSMA PET in patients with intermediate and high-risk prostate cancer suitable for radical prostatectomy managed in a prostate cancer unit. Chin Clin Oncol. 2023 Jun;12(3):22.

²⁶ Nalliah S, Zacho HD. The value of 68 Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with prostate cancer and inconclusive standard imaging at primary staging. Nucl Med Commun. 2022 Oct 1;43(10):1092-1098.

3.1.2 Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

L'évaluation d'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose sur plusieurs publications issues d'une revue de la littérature. Ces publications ont porté sur l'efficacité diagnostique et/ou l'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge clinique.

Parmi elles, douze publications, à savoir les études Fendler et al. (2019)²⁷ et (2020)²⁸, Ceci et al. (2019)²⁹, Deandreis et al. (2020)³⁰, Hamed et al. (2019)³¹, Lawhn-Heath et al. (2019)³², Chevalme et al. (2021)³³, Van Leeuwen et al. (2016)³⁴, Roach et al. (2018)³⁵, Bianchi et al. (2019)³⁶, Hope et al. (2017)³⁷ et Calais et al. (2018)³⁸, ont déjà été évaluées par l'Inter-Commission dans l'avis d'inscription du 04/04/2023 de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide)¹. Ces études sont rappelées en annexe.

Neuf études supplémentaires, portant sur l'efficacité diagnostique, notamment dans des contextes de récurrence biochimique (BCR) et de récurrence biologique précoce (BCP) de CP, ont été soumises à l'appui de ce dossier : Calderoni et al. (2020)³⁹, Dadgar et al. (2020)⁴⁰, Mapelli et al. (2022)⁴¹, Xu et al. (2023)⁴²,

²⁷ Fendler et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019.

²⁸ Fendler WP et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on the Management of Recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. J Nucl Med. 2020.

²⁹ Ceci F et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019.

³⁰ Deandreis D et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent hormone-sensitive prostate cancer (HSPC): a prospective single-centre study in patients eligible for salvage therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020.

³¹ Hamed MAG et al. 68Ga-PSMA PET/CT in Patients with Rising Prostatic-Specific Antigen After Definitive Treatment of Prostate Cancer: Detection Efficacy and Diagnostic accuracy. Acad Radiol. 2019.

³² Lawhn-Heath C et al. Single-Center Prospective Evaluation of 68Ga-PSMA-11 PET in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. AJR Am J Roentgenol. 2019.

³³ Chevalme YM et al. Survey by the French Medicine Agency (ANSM) of the imaging protocol, detection rate, and safety of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in the biochemical recurrence of prostate cancer in case of negative or equivocal 18F-fluorocholine PET/CT: 1084 examinations. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021.

³⁴ van Leeuwen PJ et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. BJU Int. 2016

³⁵ Roach PJ et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. J Nucl Med. 2018.

³⁶ Bianchi et al. How does 68 Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography impact the management of patients with prostate cancer recurrence after surgery? Int J Urol. 2019.

³⁷ Hope et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine. 2017.

³⁸ Calais J et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2018.

³⁹ Calderoni et al. Evaluation of an Automated Module Synthesis and a Sterile Cold Kit-Based Preparation of 68Ga-PSMA-11 in Patients with Prostate Cancer. J Nucl Med. 2020 May;61(5):716-722.

⁴⁰ Dadgar H et al. Application of [68Ga]PSMA PET/CT in Diagnosis and Management of Prostate Cancer Patients. Mol Imaging Biol. 2020 Aug;22(4):1062-1069.

⁴¹ Mapelli P et al. M. 68Ga-PSMA and 68Ga-DOTA-RM2 PET/MRI in Recurrent Prostate Cancer: Diagnostic Performance and Association with Clinical and Histopathological Data. Cancers (Basel). 2022 Jan 11;14(2):334.

⁴² Xu L, Chen R, Yu X, Liu J, Wang Y. 18F-FDG PET Is Not Inferior to 68Ga-PSMA PET for Detecting Biochemical Recurrent Prostate Cancer with a High Gleason Score: A Head-to-Head Comparison Study. Diagnostics (Basel). 2023 Dec 19;14(1):7.

Meijer et al. (2021)⁴³, Schmidt-Hegemann et al. (2018)⁴⁴, Dekalo et al. (2021)⁴⁵, Farolfi et al. (2019)⁴⁶, Baas et al. (2022)⁴⁷.

Deux études non publiées, BCR-RET-01 et LINZ, ont également été soumises : une étude évaluant l'efficacité diagnostique de la spécialité ILLUCIX (gallium (68Ga) gozétotide) par rapport à la méthode standard MSKCC (automate de synthèse) et une étude évaluant l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 par rapport à la TEP/TDM à la [18F] F-Fluorocholine.

Ces études sont présentées au paragraphe 3.2.2.2.

3.1.3 Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué

L'évaluation d'ILLUCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose uniquement sur des données qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation par l'Inter-Commission dans l'avis d'inscription du 04/04/2023 de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide)¹, à savoir :

- Les résultats de l'étude pivot PSMA-617-01 (VISION) de phase III dans le traitement ciblant le PSMA avec [177Lu] Lu-PSMA-617 dans laquelle la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 a été utilisée pour déterminer l'éligibilité des patients ;
- Les résultats de l'étude PSMA-617-01 Reviewer Variability Study sur la variabilité inter-lecteur et intra-lecteur lors de la lecture des TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 utilisées pour déterminer l'éligibilité des patients dans l'étude PSMA-617-01 (VISION) ;
- L'étude Hotta et al. (2022)⁴⁸ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du [177Lu] Lu-PSMA-617 chez les patients classés négatifs après résultats de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 selon les critères d'inclusion de l'étude VISION.

Aucune donnée complémentaire n'a été soumise à l'appui de ce dossier dans cette sous-indication.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

3.2.1.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission¹

Au total, sept publications ont présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11^{14,15,16,17,18,19,20}. Deux études incluaient uniquement des patients de la population cible de l'indication revendiquée (à haut risque)^{16,20}. Les autres études incluaient 11 à 59% de patients à risque

⁴³ Meijer Det al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. J Nucl Med. 2021 Jul 1;62(7):961-967.

⁴⁴ Schmidt-Hegemann et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. Radiat Oncol. 2018 Mar 2;13(1):37.

⁴⁵ Dekalo et al. Preoperative 68Ga-PSMA PET/CT defines a subgroup of high-risk prostate cancer patients with favorable outcomes after radical prostatectomy and lymph node dissection. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Sep;24(3):910-916.

⁴⁶ Farolfi et al. 68Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multi-center Retrospective Study. J Urol. 2019 Dec;202(6):1174-1181.

⁴⁷ Baas et al. Preoperative PSMA-PET/CT as a predictor of biochemical persistence and early recurrence following radical prostatectomy with lymph node dissection. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 Mar;25(1):65-70.

⁴⁸ Hotta et al. Outcome of patients with PSMA-PET/CT screen failure by VISION criteria and treated with 177Lu-PSMA therapy. Journal of Clinical Oncology. 2022.

intermédiaire. Cinq études^{15,16,17,18,19} ont mesuré l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases ganglionnaires :

- La sensibilité par patient était comprise entre 38,2% et 83%.
- La spécificité par patient était comprise entre 93,5% et 99%.
- La VPP par patient était comprise entre 67,7% et 96,4%.
- La VPN par patient était comprise entre 67,6% et 88,8%.

Ces études sont rappelées en annexe.

3.2.1.2 Nouvelles données soumises à l'appui de cette inscription

Au total, six publications ont présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11^{21,22,23,24,25,26} dans la détection des métastases des ganglions pelviens en stadification initiale. Ces études sont présentées et décrites dans le Tableau 2.

A noter que l'étude Hope et al. 2021²¹, dont l'objectif principal était d'évaluer la sensibilité et la spécificité de l'imagerie PET au Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases ganglionnaires pelviennes chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé, en comparaison à l'histopathologie, n'a pas atteint le seuil de sensibilité prédéfini de 0,65 pour le critère principal.

Les résultats obtenus dans ces études ont été les suivants :

- La sensibilité par patient était comprise entre 40% et 86%.
- La spécificité par patient était comprise entre 95% et 100%.
- La VPP par patient était comprise entre 60% et 100%.
- La VPN par patient était comprise entre 81% et 97%.

Tableau 2 : Nouvelles études soumises portant sur l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA11 au stade de stadification initiale.

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
Hope et al. (2021)²¹	Prospective Multicentrique – 764 patients inclus – 277 ayant bénéficié d'une chirurgie curative	Cohorte totale : 22% de risque intermédiaire, 78% de haut risque Cohorte chirurgie : 18% de risque intermédiaire, 78% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11	Stadification initiale	3 lecteurs indépendants	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens	– Se par patient : 40% IC95% = [30 ; 51] – Sp par patient : 95% IC95% = [91 ; 97] – VPP par patient : 75% IC95% = [60 ; 86] – VPN par patient : 81% IC95% = [76 ; 85] A noter que le seuil de sensibilité prédéfini du critère principal n'a pas été atteint.
Erdem et al. (2022)²²	Rétrospective (Turquie) 49 patients inclus et analysés	44,9% de risque intermédiaire 55,1% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés	Résultats histopathologiques	Détection des métastases ganglionnaires pelviennes	– Se par patient : 60%, IC95% = [15 - 95] – Se par ganglion : 82%, IC95% = [54 - 96] – Sp par patient : 96%, IC95% = [88 - 99] – Sp par ganglion : 99%, IC95% = [98 - 100] – VPP par patient : 60%, IC95% = [15 - 95] – VPP par ganglion : 87%, IC95% = [60 - 98] – VPN par patient : 96%, IC95% = [88 - 99] – VPN par ganglion : 99%, IC95% = [98 - 100]
Esen et al. (2021)²³	Rétrospective (Turquie) 96 patients patients inclus et analysés	52,1% de risque intermédiaire 41,7% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11	Stadification initiale	1 lecteur indépendant	Résultats histopathologiques / biopsie	Détection des métastases ganglionnaires pelviennes	– Se par patient : 53,3% – Se par ganglion : 31% – Sp par patient : 98,8% – Sp par ganglion : 99,8% – VPP par patient : 88,9% – VPP par ganglion : 81,3% – VPN par patient : 92,0% – VPN par ganglion : 98,4% – Précision par patient : 91,7%, IC95% = [92 ; 99]
Yaxley, Raveenthiran et al. (2019)²⁴	Rétrospective (Australie) 1253 patients inclus et analysés	50,9% de risque intermédiaire 47,7% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11	Stadification initiale	Lecteurs expérimentés	Non spécifié (lésions confirmées par imagerie)	Détection des métastases ganglionnaires pelviennes et extrapelviennes, des métastases	Les valeurs de sensibilité de spécificité ne sont pas reportées dans cette étude, uniquement les taux de détection de métastases : – Maladie métastatique détectée chez 12,1% des patients dont 5,2% des patients à risque intermédiaire et 19,9% à haut risque.

							osseuses et viscérales	
Maestroni et al. (2023)²⁵	Rétrospective (Italie) 42 patients inclus et analysés	45,3% de risque intermédiaire 54,7% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques pelviens	– Se par patient : 85,7% – Sp par patient : 100% – VPP par patient : 100% – VPN par patient : 97%
Nalliah et al. (2022)²⁶	Rétrospective (Danemark) 76 patients inclus et analysés	14,5% de risque intermédiaire 85,5% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11	Stadification initiale	2 spécialistes en médecine nucléaire	Non spécifié (équivoque validée par imagerie)	Élimination des lésions équivoques en stadification primaire	– Stadification concluante pour 90% des lésions équivoques. – Sites métastatiques supplémentaires détectés chez 32,9% des patients, non détectés par imagerie standard.

3.2.2 Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

3.2.2.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission¹

Publications portant sur l'efficacité diagnostique

Au total, six publications ont présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11^{27,29,30,31,32,33}. Dans cinq publications^{27,29,30,31,32}, les résultats ont été les suivants :

- La sensibilité par patient était comprise entre 89,1% et 98,8%.
- La spécificité par patient était comprise entre 31,2% et 100%.
- La VPP par patient était comprise entre 84% et 100%.
- La VPN par patient était comprise entre 24,7% et 91,3%.

Ces études sont rappelées en annexe.

Par ailleurs, l'étude Chevalme et al. (2020)³³, enquête menée par l'ANSM, avait pour objectif de déterminer, dans le cadre de ses ATU nominatives, le taux de positivité de la TEP/TDM au PSMA-11 par patient et par région, chez 1084 patients en récurrence biologique de leur CP, et dont une première imagerie TEP/TDM à la FCH a montré des résultats négatifs ou équivoques :

- les résultats ont montré un taux de positivité global par patient de 68% : un schéma oligométastatique (1-3 foyers) a été observé dans 31% des cas au total et le taux sérique médian de PSA était de 1,7 ng/mL ;
- le taux de positivité était significativement lié au sPSA (de 41% si sPSA < 0,2 ng/mL à 81 % si sPSA ≥ 2 ng/mL), à l'âge des patients, au traitement initial (64% si prostatectomie vs 85% sans prostatectomie), au résultat de la TEP/TDM à la FCH (62% si négative vs 82% si équivoque), et à une récurrence biologique antérieure (63% si 1ère récurrence biologique vs 72% si récurrence biologique antérieure) ;
- aucune différence significative du taux de positivité n'a été trouvée selon le protocole d'imagerie : niveau d'activité injectée, administration d'un agent de contraste et/ou de furosémide, produit dose x longueur (PDL), nombre points temporels d'acquisition d'image (un seul ou plusieurs) ;
- aucun événement indésirable n'a été rapporté après l'injection de PSMA-11, même associé à un agent de contraste et/ou au furosémide.

Publications portant sur l'impact sur la prise en charge des patients

Au total, huit publications ont présenté des données sur l'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge des patients^{28,30,34,35,36,37,38}. Ces études sont rappelées en annexe.

3.2.2.2 Nouvelles données soumises à l'appui de cette inscription

Au total, neuf publications et deux études non publiées ont présenté des données sur l'efficacité diagnostiques de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 dans des contextes de récurrence biochimique (BCR) et de récurrence biologique précoce (BCP) chez des patients atteints de cancer de la prostate.

A noter que l'étude rétrospective BCR-RET-01, non publiée, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité diagnostique de la spécialité ILLUCCIX (gallium (68Ga) gozétotide) et de démontrer l'équivalence par rapport à la méthode standard MSKCC (automate de synthèse) pour localiser les récurrences biochimiques.

Ces études sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Nouvelles études soumises portant sur l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des lésions tumorales au stade de récurrence biologique

Etude	Design	Traitement curatif initial	Technique d'imagerie évaluée	Objectifs diagnostiques pour les résultats présentés	Stade du test	Lecteurs du résultat (Évaluation visuelle)	Etalon vérité	Résultats
BCR-RET-01 (non publiée)	Rétrospective Monocentrique (Etats-Unis) – 400 patients inclus – 362 analysés	– Chirurgie (56 %) – Radiothérapie (44 %)	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Démontrer l'équivalence d'ILLUCIX par rapport à la méthode standard MSKCC (automate de synthèse) dans la détection des lésions tumorales	Récurrence biologique (respect de la définition de l'AAFU)	3 lecteurs indépendants en aveugle	Histopathologie, imagerie conventionnelle	Performances comparables : – CDR : 35,2 % (ILLUCIX) contre 30,2 % (MSKCC) – VLR : 35,2 % (ILLUCIX) contre 30,2 % (MSKCC) – Sensibilité : 86,2 % – Spécificité : 43,9 % – Précision globale : 71,8 %
LINZ (non publiée)	Prospective randomisée Monocentrique (Autriche) – 46 patients inclus – 45 patients analysés	– 59% prostatectomie radicale – 41 % radiothérapie	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 contre [TEP/TDM à la [18F] F-Fluorocholine	Détection des lésions tumorales	Récurrence biologique (définition incertaine)	3 lecteurs indépendants. + consensus d'experts	Consensus d'experts et histopathologie	Deux fois plus de lésions détectées par la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 que par la TEP/TDM à la [18F] F-Fluorocholine, P<0,001). – Sensibilité : 96 % contre 48 % – SUVmax supérieur : 12,81 contre 6,35
Calderoni et al. (2020)³⁹	Rétrospective Monocentrique (Italie) – 200 patients inclus et analysés	Non précisé (patients avec récurrence biologique ou castration-résistance)	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 Comparaison synthèse automatisée vs la trousse stérile	Qualité des images et détection des lésions tumorales	Récurrence biologique et castration-résistance (définition non précisée)	2 lecteurs indépendants (consensus en cas de discordance)	Imagerie anatomique Absence de validation histopathologiques	Pas de différence significative sur la qualité d'image entre les méthodes. Meilleure proportion d'images "excellentes" avec la trousse (45 % contre 34 %).
Dadgar et al. (2020)⁴⁰	Rétrospective Monocentrique (Iran) – 415 patients inclus et analysés	– Prostatectomie radicale : 61,4 % – Radiothérapie : 30,8 % – Hormonothérapie : 52,5 %	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 vs scintigraphie osseuse	Détection des lésions osseuses et ganglionnaires métastatiques	Récurrence biologique, suivi	2 lecteurs indépendants	Imagerie corrélatrice Histopathologie (% de validation histopathologiques non précisé) Suivi clinique	– Taux de détection global : 82,9% – Taux de détection en fonction du PSA : PSA <0,2 ng/ml : 48,3% ; PSA ≥ 2 ng/ml : 93,9% – Taux de détection en fonction du score de Gleason : Score < 7 : 68,3% ; Score ≥ 9 : 91% – Meilleure performance de détection des métastases osseuses par PSMA-PET vs scintigraphie osseuse (sauf pour le crâne) avec 223 régions

								suspectes détectées avec la scintigraphie contre 258 par PSMA-PET. – Moins de lésions équivoques avec PSMA-PET (3 vs 20).
Étude Mapelli et al. (2022)⁴¹	Prospective Monocentrique (Italie) – 35 patients inclus, – 31 analysés avec 2 radiotraceurs	– Prostatectomie radicale : 82,9 % – Radiothérapie : 17,1 %	TEP/IRM au [68Ga] Ga-PSMA-11 et au [68Ga] Ga-DOTA-RM2	Détection des récidives avec deux traceurs et associations avec les caractéristiques cliniques	Récidive biologique (définie par PSA $\geq$ 0,2 ng/mL après RP ou augmentation $\geq$ 2 ng/mL au-dessus du nadir après RT)	2 médecins expérimentés non aveugles aux données cliniques	Confirmation par imagerie conventionnelle Histologie (% de validation non précisé) Suivi clinique.	– Taux de détection global : 68Ga-PSMA : 74% contre 68Ga-DOTA-RM2 : 48 % – Discordance entre les deux traceurs dans 11/31 cas – 68Ga-PSMA a détecté plus de lésions : 95 % (26 patients) contre 41 % (15 patients) – Meilleure détection avec 68Ga-PSMA pour les PSA élevés et DT courts.
Étude Xu et al. (2023)⁴²	Rétrospective Monocentrique (Chine) – 145 patients inclus et analysés	– Prostatectomie radicale : 78,6 % – Radiothérapie ou ADT : 21,4 %	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 vs. [18F] FDG	Détection des récidives biologiques en fonction du Gleason et des marqueurs biologiques	Récidive biologique (PSA $\geq$ 0,2 ng/mL)	2 lecteurs expérimentés, consensus en cas de discordance	Validation composite : Histologie (2 patients) Imagerie, PSA post-traitement)	– Taux de détection global : 68Ga-PSMA : 59,3% contre 18F-FDG : 24,1% – Taux de détection selon Gleason : score 6–8 : PSMA > FDG ($p < 0,001$) ; Score 9 : PSMA $\approx$ FDG ($p = 0,567$) – Facteurs prédictifs du FDG : PSA (OR = 11,03), Gleason (OR = 20,23).
Étude Meijer et al. (2021)⁴³	Rétrospective Multicentrique (Pays-Bas) – 150 patients inclus et analysés	Prostatectomie radicale : 100 % Patients avec persistance biochimique du PSA	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 vs. [18F]DCFPyL	Persistance biochimique et localisation des lésions métastatiques	Récidive biologique (PSA $\geq$ 0,1 ng/mL après RARP)	2 lecteurs indépendants, consensus en cas de discordance	Imagerie corrélatrice, histologie et suivi clinique Absence de validation histopathologiques	– Taux de détection global : 67 % – Taux de détection en fonction du PSA : PSA < 0,5 ng/mL : 42% ; PSA $\geq$ 2 ng/mL : 95% – Localisation des lésions : 39% métastases à distance ; 88 % lésions en dehors de la fosse prostatique (miN1).
Étude Schmidt-He-gemann et al. (2018)⁴⁴	Rétrospective Monocentrique (Allemagne) – 129 patients inclus et analysés	– Prostatectomie radicale : 100 % – Biochemical persistance : 52% – Biochemical recurrence : 48%	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Impact du traitement radiothérapeutique guidé par TEP/TDM PSMA sur la survie sans récurrence biochimique	Récidive biologique (PSA $\geq$ 0,2 ng/mL)	Lecture en consensus par un médecin nucléaire et un radiologue	Validation composite (suivi PSA, imagerie corrélatrice) Absence de validation histopathologiques	– Taux de détection global : 60 % PET-positif – Taux de réponse après radiothérapie : PSA $\leq$ 0,1 ng/mL : 74% ; PSA $\leq$ 0,2 ng/mL : 81% – Résultats à 20 mois : Sans hormonothérapie : PSA $\leq$ 0,2 ng/mL : 89 % ; Avec hormonothérapie : PSA $\leq$ 0,2 ng/mL : 83% – Recurrence biochimique : 94 % PSA $\leq$ 0,2 ng/mL.

Étude Dekalo (2021)⁴⁵	Rétrospective Monocentrique (Israël) – 149 patients inclus et analysés	Prostatectomie radicale : 100% Pas de traitement néoadjuvant/adjuvant	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Association entre la détection ganglionnaire à la TEP/TDM PSMA	Localisation ganglionnaire préopératoire	Images évaluées par lecteurs expérimentés en médecine nucléaire	Histologie et suivi clinique	La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a identifié une atteinte ganglionnaire chez 13 % des patients avec : – Taux de détection des ganglions : 68 % (sensibilité), 95 % (spécificité), 92 % (précision globale). – PSA persistant ($\geq 0,1$ ng/mL) : 23 % ; ganglions PSMA positifs : 84 % ; ganglions PSMA négatifs : 15 %
Étude Farolfi et al. (2019)⁴⁶	Rétrospective Multicentrique (Italie, Allemagne, France, États-Unis) – 191 patients inclus et analysés	Prostatectomie radicale : 100 % PSA persistant ($\geq 0,1$ ng/mL après prostatectomie)	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Détection de la persistance ou récurrence tumorale dans les ganglions et à distance après prostatectomie	PSA persistant après prostatectomie ($\geq 0,1$ ng/mL)	Lecture indépendante par 3 médecins nucléaires expérimentés (Fleiss kappa = 0,79)	Validation composite : Histologie (22,5%) Imagerie Suivi clinique	– Taux de détection global : 68 % – Pelvis seul : 35 % – Métastases à distance : 33% – Valeur prédictive positive : 91 % Le taux de détection augmentait significativement avec le PSA. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a été efficace chez plus des deux tiers des patients présentant des caractéristiques à haut risque et une persistance du PSA après prostatectomie.
Étude Baas et al. (2022)⁴⁷	Rétrospective Monocentrique (Pays-Bas) – 213 patients inclus – 211 analysés	– Prostatectomie radicale assistée par robot : 100 % – Dissection étendue des ganglions pelviens : 100 %	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 ou [18F]PSMA-1007	Valeur prédictive de la TEP/TDM PSMA préopératoire pour la persistance et la récurrence biochimique précoce après chirurgie	Persistance/récurrence biochimique (PSA $\geq 0,1$ ng/mL après chirurgie)	Médecins nucléaires expérimentés	Validation par histopathologie (pN) et suivi PSA	Taux de détection des ganglions positifs (pN1) : – Sensibilité : 29 %, – Spécificité 84 %, – VPP : 35 %, – VPN : 80 %. Les patients PSMA+ présentaient un risque plus élevé de BCP après chirurgie (64 % contre 4 % pour PSMA-).

3.2.3 Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué

3.2.3.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission¹

→ Etude PSMA-617-01 (VISION)

L'étude VISION, étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, avait pour objectif de démontrer la supériorité du [177Lu] Lu-PSMA-617 + BsoC (Best standard of Care : meilleur traitement de référence) par rapport au BSoC seul chez 831 patients atteints d'un CP métastatique résistant à la castration (CPRCm) positif au PSMA et précédemment traité par 1-2 chimiothérapie(s) à base de taxane et au moins 1 hormonothérapie nouvelle génération (*HTNG*, *NAAD*, *Novel androgen axis drugs*).

Dans cette étude, la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a été utilisée pour déterminer l'éligibilité des patients à un traitement ciblant le PSMA. Au total, 1003 patients ont reçu le [68Ga] Ga-PSMA-11 (entre 50 à 100 minutes à une dose moyenne de 167 MBq [min - max : 92,8 - 287,5]) pour évaluer l'expression du PSMA au niveau des lésions, définie par des critères de lecture centralisée. Cent soixante-douze patients ont été exclus de la randomisation principalement car ils ne répondaient pas aux critères d'éligibilité de la randomisation (n=164, y compris 123 patients dont la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 s'est révélée négative).

Un total de 831 patients ayant répondu aux critères d'éligibilité d'interprétation du TEP/TDM ainsi qu'à tous les autres critères d'inclusion/non inclusion, ont donc été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir : soit le [177Lu] Lu-PSMA-617 + BsoC (n=551) ou le BsoC seul (n=280).

Les résultats (détaillés dans l'avis de PLUVICTO) ont montré une différence statistiquement significative en faveur du traitement par [177Lu] Lu-PSMA-617 + BsoC sur les critères de jugement principaux alternatives qui étaient :

- La survie sans progression (progression radiographique de la maladie ou décès) : HR=0,40 avec une IC95% = [0,29 ; 0,57] (p < 0,001).
- La survie globale (décès) : HR = 0,62 avec un IC95% = [0,52 ; 0,74] (p < 0,001).

→ Etude PSMA-617-01 Reviewer Variability Study

Cette étude rétrospective, en aveugle et indépendante de l'étude PSMA-617-01 (VISION), avait pour objectif d'évaluer la variabilité inter-lecteur et la reproductibilité intra-lecteur lors de la lecture des TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 utilisés dans l'étude PSMA-617-01 (VISION).

Trois relecteurs ont évalué et interprété 125 résultats de TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 issus de l'étude PSMA-617-01 (VISION) et sélectionnés au hasard, dont 75 cas provenant de patients inclus et 50 cas provenant de patients non inclus. Vingt résultats (12 cas d'inclusion et 8 cas d'exclusion) ont été « recodés » pour permettre des lectures répétées par les 3 lecteurs afin d'évaluer la reproductibilité intra-lecteur. Les résultats de cette étude sur la variabilité des lecteurs ont également été comparés aux résultats ayant permis de déterminer l'éligibilité, ou non, à l'étude PSMA-617-01 (VISION) lors de l'inclusion dans l'essai.

Variabilité inter-lecteurs

Une concordance complète a été observée dans 96 des 125 cas (soit 77 %). Le taux de concordance moyen global a été de 85% et la valeur du kappa (de Fleiss) de 0,60 (IC95% = [0,50-0,70]), avec un seuil pré-défini de 0,52. Dans la comparaison des évaluations effectuées dans cette étude et de celles utilisées pour déterminer l'éligibilité à l'étude PSMA-617-01 (VISION), des taux de concordance allant de 76 à 80% ont été observés avec de meilleures concordances pour les cas de patients inclus que pour les cas de patients exclus.

Variabilité intra-lecteur

Les taux de concordance se sont situés entre 90 et 95% et les valeurs du kappa (de Cohen) pour les 3 lecteurs ont été de 0,78 (IC95% = [0,49-0,99]), 0,76 (IC95% = [0,46-0,99]) et 0,89 (IC95% = [0,67-0,99]).

→ Etude Hotta et al. (2022) conduite chez des patients négatifs au PSMA selon les critères de l'étude VISION

Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du [177Lu] Lu-PSMA-617 chez 301 patients atteints d'un CPRCm. Parmi les patients, 29 (9,6%) étaient négatifs et 272 (90,4%) positifs à la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 selon les critères de l'étude VISION.

Après un suivi de 12 mois, les résultats sur la survie sans progression biologique (définie par une augmentation du PSA) étaient : HR = 1,6 avec un IC95% = [1,1 ; 2,1].

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la survie globale.

3.3 Qualité de vie

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

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues des études cliniques

3.4.1.1 Données issues de l'étude VISION déjà évaluées par la Commission

Les données de tolérance proviennent majoritairement de l'étude PSMA-617-01 (VISION) dans laquelle une TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a été réalisée chez 1003 patients atteints d'un CPRCm et précédemment traités par 1-2 chimiothérapie à base de taxane et au moins une hormonothérapie nouvelle génération (HTNG, NAAD, *Novel androgen axis drugs*). Ces données ont déjà été évaluées par l'Inter-Commission dans l'avis d'inscription du 04/04/2023 de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide)¹.

Les nausées, la constipation, les vomissements, la diarrhée, la sécheresse de la bouche, la fatigue, les réactions au site d'injection (hématome au site d'injection, chaleur au site d'injection et prurit au site d'injection) et les frissons ont été les événements indésirables observés avec le [68Ga] Ga-PSMA-11. Une douleur au site d'injection pouvait également survenir en raison du faible pH de la solution à administrer. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue (1,2 %), les nausées (0,8 %), la constipation (0,5 %) et les vomissements (0,5 %). A noter que selon l'EMA, en raison du changement de formulation avec un pH faible, il peut être attendu des douleurs au site de l'injection.

Aucun problème de tolérance majeur n'a été signalé dans la littérature suite à l'utilisation du [68 Ga] Ga-PSMA-11 chez plus de 3000 patients.

Données spécifiques à ILLUCCIX

Dans cette étude, la trousse pour préparation radiopharmaceutique ILLUCCIX a été utilisée chez 206 patients entre le 26 novembre 2018 et le 6 juin 2019. Le gallium (⁶⁸Ga)-PSMA-11 a été administré par voie intraveineuse à une dose comprise entre 111 et 185 MBq (3 à 5 mCi).

Au total, 48 patients (23,3 %) ont rapporté 109 effets indésirables (EI). La majorité de ces EI étaient de faible gravité : 16 patients (33,3 %) ont présenté des EI de grade 1 et 20 patients (41,7 %) des EI

de grade 2. Cinq EI ont été considérés comme possiblement (n=1), probablement (n=2) ou certainement (n=2) liés à l'administration de (⁶⁸Ga)-PSMA-11 : asthénie, constipation, bouffées de chaleur, chaleur au point d'injection et troubles cognitifs. Les effets étaient d'intensité légère à modérée.

Onze patients (5,3 %) ont présenté 21 événements indésirables graves (EIG). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au médicament. Les EIG les plus fréquemment rapportés concernaient le système hématologique et lymphatique (3 patients, 3 événements), notamment des cas de bicytopenie (2 patients) et de constipation (2 patients).

3.4.1.2 Données de l'étude LINZ (non publiée)

Cette étude a été réalisée chez 46 patients âgés de 18 à 80 ans diagnostiqués avec un cancer de la prostate et randomisés entre deux séquences :

- Groupe 1 - TEP [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11 suivie d'une TEP à la [¹⁸F] F-Fluorocholine
- Groupe 2 - TEP à la [¹⁸F] F-Fluorocholine suivie d'une TEP au [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11.

ILLUCCIX a été administré par voie IV en bolus unique à une activité de 1,8 à 2,2 MBq/kg et la [¹⁸F]-fluorocholine a été administrée selon la même voie, à une activité de 4 MBq/kg.

Au total, 54 anomalies biologiques ont été rapportées : 5 cas d'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), 4 cas d'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), 4 cas d'augmentation de l'amylase, 6 cas d'augmentation de la bilirubine, 10 cas de diminution du calcium, 1 cas d'augmentation du calcium, 3 cas d'augmentation de la créatinine, 2 cas d'augmentation de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), 5 cas de diminution de l'hémoglobine, 6 cas de diminution des leucocytes, 4 cas de diminution des plaquettes, 3 cas de diminution du potassium, 1 cas d'augmentation du potassium. La majorité de ces anomalies étaient de grade 1 (44 cas, 81%) ou de grade 2 (10 cas, 19%).

Un EIG a été rapporté au cours de l'étude : une intervention chirurgicale planifiée pour une tumeur bénigne de l'intestin grêle, classée comme effet indésirable chez un patient du groupe 1.

Globalement, aucun signal de tolérance n'a été détecté au cours de l'étude et aucun décès n'a été signalé.

3.4.1.3 Données de l'étude BCR-RET-01 (non publiée)

L'étude BCR-RET-01 a évalué la tolérance de l'injection de (⁶⁸Ga)-PSMA-11 obtenue selon deux procédés de préparation : par module de synthèse (méthode MSKCC) ou via la spécialité ILLUCCIX.

Parmi les 422 patients inclus, un patient a rapporté deux effets indésirables : une élévation de la bilirubine sanguine et une complication liée à l'accès vasculaire, survenues 26 jours après l'administration de (⁶⁸Ga)-PSMA-11. Ces événements ont été considérés comme étant non liés au médicament par l'investigateur. Aucun décès, EIG, EI significatif ou arrêt de traitement lié à un EI n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.4.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'ILLUCCIX (gallium (⁶⁸Ga) gozétotide) (version 1.0, 13/02/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4.3 Données issues du PSUR

Depuis 2016, environ 5 800 trousse d'ILLUCCIX ont été utilisées soit environ 11 600 patients au 68Ga-PSMA-11 préparé avec la spécialité ILLUCCIX (deux doses par trousse).

La spécialité a été autorisée pour la première fois en Australie le 1er novembre 2021 :

- Selon les données du premier PSUR, couvrant la période du 01 novembre 2021 au 31 octobre 2022, environ 14 338 unités ont été distribuées après autorisation, correspondant à 14 335 patients exposés ;
- Selon les données du second PSUR, couvrant la période du 01 novembre 2022 to 31 octobre 2023, environ 64 735 patients supplémentaires ont été exposés ; au total, 79 196 patients avaient été exposés.

Le risque associé au produit et à son utilisation en PET/TDM a été jugé faible par rapport au bénéfice attendu, et comparable à celui d'autres radiopharmaceutiques de routine. Les effets indésirables attendus étaient le plus souvent légers, principalement liés à la procédure (p. ex. extravasation, réactions locales).

L'analyse cumulative de tolérance n'a mis en évidence aucun signal de sécurité et aucune modification des informations de sécurité de référence n'a été jugée nécessaire, au-delà de la pharmacovigilance de routine.

3.4.4 Données issues du RCP

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La dose de rayonnement associée à une TEP/TDM au gallium (68Ga) gozétotide correspond à la combinaison de l'exposition aux rayonnements provenant du produit radiopharmaceutique et de la TDM.

L'exposition aux rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancers et à un risque de développement de maladies héréditaires. La dose efficace étant de 3 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 2,2 MBq par kilogramme de poids corporel est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur l'expérience des essais cliniques (677 patients). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence dans le Tableau 1, et sont définis comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperamylasémie transitoire	Rare
Affections gastro-intestinales	Constipation	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, réaction au site d'injection*	Rare

* par exemple, hématome au site d'injection, sensation de chaleur au site d'injection, prurit au site d'injection (voir rubrique 4.4).

3.5 Synthèse des données d'utilisation

L'étude Chevalme et al (2020)³³, précédemment évaluée par l'Inter-Commission¹ et réalisée par l'ANSM, a présenté des données d'utilisation de la TEP/TDM au PSMA-11 dans le cadre d'ATU nominales. Les résultats de cette étude sont rappelés en paragraphe 3.2.2.1.

3.6 Modification du parcours de soins

Avant ouverture du flacon, la durée de conservation d'ILLUCIX (gallium (68Ga) gozétotide) est de 2 ans. Après reconstitution et radiomarquage, le produit doit être utilisé dans les 2 heures et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

La durée de conservation de LOCAMETZ (gallium [68Ga] gozétotide) est de 1 an avant ouverture du flacon. Après reconstitution et radiomarquage, sa stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 6 heures à 30 °C. La spécialité RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) présente une durée de conservation de 10 heures à compter de la date et de l'heure de calibration (HCA).

A noter que le radiomarquage d'ILLUCIX (gallium [68Ga] gozétotide) comme pour LOCAMETZ (gallium [68Ga] gozétotide) peut être réalisé sur place, tandis que RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) est fourni déjà radiomarké par la firme, sans possibilité d'approvisionnement sur l'ensemble du territoire.

ILLUCIX (gallium [68Ga] gozétotide), comme LOCAMETZ (gallium [68Ga] gozétotide), doit être administré uniquement par des professionnels de santé formés et disposant d'une expertise technique en médecine nucléaire. L'interprétation des images de TEP/TDM doit être effectuée par des lecteurs spécifiquement formés à l'analyse des images obtenues avec le gallium [68Ga]. Ces spécialités ne peuvent être utilisées que dans des établissements de médecine nucléaire agréés.

Les données présentant l'impact sur la prise en charge des patients sont rappelées en annexe.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ILLUCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (*Prostate-Specific Membrane Antigen*, PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- stadification initiale des patients atteints d'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.

A noter que dans l'ensemble des études présentées issues de la littérature, il ne s'agissait pas de la formulation exacte de ILLUCIX (gallium (68Ga) gozétotide) évaluée dans cet avis.

➔ **Dans la stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque avant un traitement curatif initial :**

La demande d'inscription de la spécialité ILLUCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) repose exclusivement sur des études issues de la littérature qui ont évalué l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 :

- D'une part, des études précédemment évaluées par l'inter-Commission dans l'avis d'inscription du 04/04/2023 de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide)¹ (rappelées en annexe) :
 - Cinq études^{15,16,17,18,19} mesurant l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases ganglionnaires qui ont montré :
 - Une sensibilité par patient comprise entre 38,2% et 83% ;
 - Une spécificité par patient comprise entre 93,5% et 99% ;
 - Une VPP patient était comprise entre 67,7% et 96,4% ;
 - Une VPN patient était comprise entre 67,6% et 88,8%.
 - Une étude¹⁶ randomisée en double aveugle qui a comparé l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 avec l'imagerie conventionnelle TEMP/TDM + TDM TAP avec :
 - Une sensibilité par patient de 98%, IC95% = [95 ; 100] vs 38%, IC95% = [24 ; 52] ;
 - Une spécificité par patient de 98%, IC95% = [95 ; 100] vs 91%, IC95% = [85 ; 97] ;
 - Une précision par patient de 94%, IC95% = [91 ; 98] vs 75%, IC95% = [68 ; 82].
 - Une étude²⁰ qui a comparé l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 avec la scintigraphie au 9mTc-MDP sur la détection des lésions squelettiques et qui a montré : une sensibilité de 96,2% (vs 73,1%), une spécificité de 100% (vs 87,4%), une VPP de 100% (vs 63,3%), une VPN de 98,9 (vs 63,3%) et une précision de 99,1% (vs 84,1%) par patient.
 - Trois publications^{16,17,35} qui ont exploré l'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge lors de la stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque avant un traitement curatif initial⁴⁹ :
 - Changement de la prise en charge avec un effet élevé ou moyen chez 41 patients (28%) vs 23 patients (15%) pour l'imagerie conventionnelle¹⁶ ;
 - Changement effectif du traitement chez 13 patients (12,6%)¹⁷ ;
 - Intention de changement du traitement chez 23 patients (21%)^{35,50}.
- D'autre part, des publications supplémentaires soumises à l'appui de ce dossier^{21,22,23,24,25,26} (présentées au paragraphe 3.2.1.2) qui ont évalué l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 dans la détection des métastases des ganglions pelviens en stadification initiale. Au total, les résultats obtenus dans ces études sont cohérents avec celles précédemment évaluées et confirment l'efficacité diagnostique de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11 avec :
 - Une sensibilité par patient comprise entre 40% et 86% ;
 - Une spécificité par patient comprise entre 95% et 100% ;
 - Une VPP patient était comprise entre 60% et 100% ;
 - Une VPN patient était comprise entre 81% et 97%.

Cependant, la portée de ces résultats reste limitée, les publications supplémentaires soumises à l'appui de ce dossier n'ayant pas levé les incertitudes précédemment formulées par l'Inter-Commission. Le niveau de preuve des études présentées reste faible, notamment en raison de plusieurs limites méthodologiques telles que le caractère rétrospectif des analyses, l'inclusion de patients à risque

⁴⁹ A noter qu'aucune étude ne rapportait de résultat sur l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents.

⁵⁰ Aucune validation des résultats d'imagerie n'a néanmoins été effectuée dans l'étude Roach et al. (2018).

intermédiaire (hors du périmètre de l'AMM), ou encore l'absence de validation histologique renseignée ou disponible pour l'ensemble des patients.

Il convient également de noter que, dans le contexte de la stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque, les études disponibles rapportent une sensibilité comprise dans un intervalle large allant de 38 % à 86 %. Ces performances apparaissent inférieures à celles de la spécificité, c'est-à-dire la capacité du test à identifier correctement les patients non atteints d'un CP. Ainsi, la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 semble exposer davantage à un risque de faux négatifs que de faux positifs et doit donc être utilisée dans une logique de confirmation, intégrée à une stratégie diagnostique globale du cancer de la prostate.

→ Dans la suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial :

La demande d'inscription de la spécialité ILLUCIX 25 microgrammes (galium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose sur des études issues de la littérature qui ont évalué l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 :

- D'une part, des études précédemment évaluées par l'inter-Commission¹ (cf. annexe) :
 - Cinq publications^{27,29,30,31,32} qui ont évalué l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des lésions tumorales et qui ont montré :
 - Une sensibilité par patient comprise entre 89,1% et 98,8% ;
 - Une spécificité par patient comprise entre 31,2% et 100% ;
 - Une VPP par patient comprise entre 84% et 100% ;
 - Une VPN par patient comprise entre 24,7% et 91,3%.
 - Sept publications qui ont exploré l'impact sur l'intention et/ou le changement effectif du traitement par TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11⁵¹ avec :
 - Une intention de changement du traitement chez 68% de patients et un changement effectif du traitement chez 78% de patients²⁸ ;
 - Un changement effectif du traitement chez 34,5% des patients³⁰ ;
 - Une intention de changement majeur du traitement chez 64,1% de patients et une intention de changement mineur du traitement chez 2,5% de patients³⁶ ;
 - Une intention de changement majeur du traitement chez 53,2% de patients et mineur chez 6,4% de patients³⁷ ;
 - Une intention de changement du traitement chez 61% de patients et un changement effectif du traitement chez 53% de patients³⁸ ;
 - Un changement effectif majeur du traitement chez 20 patients (28,6%)³⁴ ;
 - Et une intention de changement du traitement chez 192 patients (62%)³⁵.
- D'autre part, des publications supplémentaires soumises à l'appui de ce dossier^{39,40,41,42,43,44,45,46,47} (cf. paragraphe 3.2.2.2) qui ont évalué l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11. Au total, les résultats obtenus dans ces études sont cohérents avec celles précédemment évaluées et confirment l'efficacité diagnostique de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11 :

⁵¹ Néanmoins, aucune étude ne rapportait de résultat sur l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents. Les études Bianchi et al. (2020), Hope et al. (2017) et Roach et al. (2018) n'ont effectué aucune validation des résultats d'imagerie. Cette validation a été effectuée chez très peu de patients dans les études Calais et al. (2018) et Van Leeuwen et al. (2016). Enfin, dans les études Van Leeuwen et al. (2016), Hope et al. (2017) et Roach et al. (2018), la définition de la récurrence biologique n'était pas mentionnée ou ne suivait pas celle de l'AFU.

- Dans l'étude Dadgar et al. (2020)⁴⁰, la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a montré un taux de détection global de 82,9 %, supérieur à celui de la scintigraphie osseuse, avec une meilleure détection des métastases (258 régions suspectes détectées vs 223) sauf pour le crâne.
 - Dans l'étude de Mapelli et al. (2022)⁴¹, le taux de détection était plus élevé pour la TEP/IRM au [68Ga] Ga-PSMA-11 par rapport à la TEP/IRM au 68Ga-DOTA-RM2 (74% vs 48%).
 - Dans l'étude Xu et al. (2023)⁴², le taux de détection global était plus élevé pour la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 par rapport à la TEP/TDM à la 18F-FDG (59,3% vs 24,1%).
 - Dans l'étude de Meijer et al. (2021)⁴³, le taux de détection global par TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 était de 67 %, permettant de détecter une importante proportion de métastases ganglionnaires pelviennes ou à distance.
 - Dans l'étude Schmidt-Hegemann et al. (2018)⁴⁴, le taux de détection global par TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 était de 60 %, avec une détection des récidives à des taux de PSA faibles. Après un suivi médian de 20 mois, 89 % des patients sans hormonothérapie présentaient un PSA $\leq 0,2$ ng/mL, contre 83 % chez ceux ayant reçu une hormonothérapie.
 - Dans l'étude Dekalo et al. (2021)⁴⁵, la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 préopératoire avait une sensibilité, spécificité et une précision de 68 %, 95 % et 92 % respectivement, et a identifié 84 % des patients présentant une persistance du PSA après chirurgie en cas de ganglions PSMA positifs.
 - Dans l'étude Farolfi et al. (2019)⁴⁶, la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a détecté une persistance de PSA postopératoire dans 68 % des cas, avec une VPP de 91 %, supérieure aux imageries conventionnelles. A noter cependant que la détection au niveau du pelvis seul et des métastases à distance était respectivement de 35 % et de 33%.
 - Dans l'étude Baas et al. (2022)⁴⁷, le taux de détection global de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour identifier les patients PSMA+ était de 19 %, avec une sensibilité de 29 % et une spécificité de 84 % par rapport à l'histologie. Au total, la TEP/TDM était prédictive de BCP et BCR mais son manque de sensibilité ne peut écarter le curage ganglionnaire.
 - Enfin, dans l'étude Calderoni et al. (2020)³⁹, aucune différence significative n'a été observée sur la qualité d'image de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 obtenue par deux procédés de synthèse différents.
- Deux études supplémentaires non publiées ont également été soumises :
- L'étude BCR-RET-01, rétrospective, qui avait pour objectif de démontrer l'équivalence de l'efficacité diagnostique d'ILLUCCIX (gallium (68Ga) gozétotide) par rapport à la méthode standard MSKCC (automate de synthèse) pour localiser les récidives biochimiques : les résultats ont montré des performances comparables avec une sensibilité de 86,2 % ;
 - L'étude prospective randomisée LINZ, de type cross-over, qui a comparé la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 à la TEP/TDM à la [18F] F-Fluorocholine sur la récidive biologique : les résultats ont montré que la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a permis de détecter deux fois plus de lésions (2,8 vs 1,4 lésions/patient), avec une sensibilité globale de 96 %.

Néanmoins, la portée de ces résultats reste limitée par les incertitudes précédemment formulées par l'Inter-Commission, à savoir un niveau de preuve incertain notamment au regard d'une définition non renseignée ou incertaine de la récidive biologique dans certaines études, et d'une validation histologique non renseignée ou non disponible pour l'ensemble des patients.

➔ **Dans l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué :**

Dans cette dernière sous-indication, l'évaluation d'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) repose uniquement sur les données précédemment évaluées par l'Inter-Commission¹ (cf. section 3.2.3.1) :

- L'étude pivot PSMA-617-01 (VISION) de phase III⁵², évaluant le traitement ciblant le PSMA avec [177Lu] Lu-PSMA-617 dans laquelle la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 a été utilisée : les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du [177Lu] Lu-PSMA-617 sur la survie sans progression et la survie globale (critères de jugement principaux) ;
- L'étude PSMA-617-01 (VISION) *Reviewer Variability Study* évaluant la variabilité inter-lecteurs et intra-lecteurs lors de la lecture des TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 : les résultats ont montré un taux de concordance inter-lecteur moyen global de 85% avec une valeur du kappa (de Fleiss) de 0,60 (IC95% = [0,50-0,70]) ainsi que des taux de concordance intra-lecteur situés entre 90 et 95% avec des valeurs du kappa (de Cohen) pour les 3 lecteurs de 0,78 (IC95% = [0,49-0,99]), 0,76 (IC95% = [0,46-0,99]) et 0,89 (IC95% = [0,67-0,99]) ;
- L'étude rétrospective Hotta et al. (2022) qui a montré un HR de 1,6 (IC95% = [1,1 ; 2,1]) sur la survie sans progression biologique (définie comme une augmentation du PSA) après 12 mois de suivi, mais aucune différence sur la survie globale n'a été mise en évidence.

Néanmoins, pour rappel :

- Les critères de sélections de l'étude VISION avaient conduit à exclure 12,3% des patients préjugant d'une faible ou d'une absence de réponse au traitement par [177Lu] Lu-PSMA-617 chez ces patient (résultats négatifs à la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11) ;
- Il n'avait pas été fourni de données permettant d'évaluer la performance diagnostique ni le taux de détection du test [68Ga] Ga-PSMA-11 dans l'indication thérapie ciblée ;
- Il n'avait pas été fourni de données permettant d'évaluer l'utilité clinique du test au [68Ga] Ga-PSMA-11 (intérêt de trier les patients sur ce marqueur) avant l'administration du [177Lu] Lu-PSMA-617 ;
- Enfin, les données disponibles chez les patients négatifs à la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 selon les critères de l'étude VISION étaient issues d'une étude rétrospective sur une population restreinte (29 patients négatifs), sans gestion du risque alpha. Ainsi, ce faible effectif et le manque de robustesse statistique ne permettaient pas de conclure, avec un niveau de certitude suffisant, sur la stratification PSMA positif/négatif proposé, ni sur l'utilité clinique de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 préalablement à l'utilisation du [177Lu] Lu-PSMA-617.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas démontré à ce jour d'impact supplémentaire d'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles. L'impact supplémentaire d'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) sur l'organisation des soins n'est également pas démontré.

⁵² Il est à noter que les critères d'éligibilités au [177Lu] Lu-PSMA-617 sur les résultats de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 de l'étude VISION étaient plus restrictifs que ceux de l'étude de phase II RESIST-PC. Cette évolution de définition n'a pas été justifiée par le laboratoire et une potentielle « perte de chance » pour des patients exclus d'une option thérapeutique efficace ne peut donc être écartée avec un niveau de certitude suffisant.

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 thérapeutique

ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide), est le second ligand du PSMA marqué au gallium disposant d'une AMM en France 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).

ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) a une place dans la stratégie diagnostique :

- pour la stadification initiale des patients atteints d'un CP à haut risque avant un traitement curatif initial : il s'agit d'une alternative supplémentaire, au même titre que LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide), en tant qu'examen optionnel ;
- en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial : il s'agit d'un examen de 1ère intention, au même titre que RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) et LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) ;
- pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué : il s'agit d'un examen de 1ère intention pour l'identification des patients positifs au PSMA, au même titre que LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide).

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 thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

→ **Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial :**

- Les ligands du PSMA marqué au gallium, **LOCAMETZ** (gallium [68GA] gozétotide), et marqué au fluor **RADELUMIN** ([18F] PSMA-1007) et **PYLCLARI** ([18F] piflufolastat7) ;
- 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**, **NaF METATRACE**.

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

→ **Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial :**

- Les ligands du PSMA marqué au gallium, **LOCAMETZ** (gallium [68GA] gozétotide) et marqué au fluor **RADELUMIN** ([18F] PSMA-1007) et **PYLCLARI** ([18F] piflufolastat7) ;

- Les spécialités à base de fluorocholine 18F : **IASOCHOLINE, FLUOROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUOROCHOL, PROSTATEP, FLUOROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE** ;
- Les spécialités à base de fluorure de sodium 18F : **CISNAF, IASOFLU, NaF METATRACE** ;
- La spécialité à base de fluciclovine 18F : **AXUMIN**.

A noter qu'il existe d'autres techniques d'imageries classiques disponibles comme l'IRM en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage.

➔ **Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué :**

- Le ligand du PSMA marqué au gallium **LOCAMETZ (gallium [68Ga] gozétotide)**.

5.3 Service Médical Rendu

Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

- ➔ 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 de l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 jugée comme importante et de son 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 [68Ga] Ga-PSMA-11 constitue une alternative supplémentaire pour la stadification initiale 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 ;

ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

- ➔ 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 de l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 jugée comme importante et de son impact sur la prise en charge, le rapport efficacité/effets indésirables est

important en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial.

- Il existe des alternatives diagnostiques mentionnées dans la section 5.2.
- La TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 est un examen de 1^{ère} intention, au même titre que RADELUMIN, en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial au regard des alternatives diagnostiques.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer de la prostate ;
- du besoin médical partiellement couvert en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après 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'amélioration potentielle du parcours de soins au regard notamment de l'amélioration de la couverture territoriale par rapport au [18F] PSMA-1007 ;

ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué

- 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 d'efficacité thérapeutique sur la survie sans progression et survie globale du [177Lu] Lu-PSMA-617 chez les patients identifiés par la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11, de la faible variabilité inter et intra-lecteur lors de la lecture des TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 et de la nécessité d'une sélection des patients par l'outil théranostique que constitue la TEP au ligand PSMA et ce malgré l'absence de données permettant d'évaluer la performance diagnostique et l'utilité clinique du test [68Ga] Ga-PSMA-11 dans l'indication ciblée, le rapport efficacité/effets indésirables est important pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué.
- Il existe des alternatives diagnostiques mentionnées dans la section 5.2.
- Chez les patients atteints d'un CPRCm, la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 est un examen de 1^{ère} intention pour l'identification des patients positifs au PSMA, progressif, et donc pour lesquels un traitement ciblant le PSMA serait indiqué au regard des alternatives diagnostiques.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer de la prostate ;
- du besoin médical partiellement couvert dans l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué ;
- 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 ;

ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) 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 ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique, est important dans l'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 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 (voir rubrique 4.4). »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

Compte-tenu :

- des données d'efficacité diagnostique et d'impact sur la prise en charge issues de la littérature montrant l'intérêt de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11, notamment par rapport à l'imagerie conventionnelle TEMP/TDM + TDM,
- 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 ;

Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

Compte-tenu :

- des données d'efficacité diagnostique et d'impact sur la prise en charge issues de la littérature montrant l'intérêt de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11,
- 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 ;

Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du [177Lu] Lu-PSMA-617 en association au BSoC par rapport au BSoC seul en termes de survie sans progression et survie globale chez des patients identifiés par la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11,
- de la nécessité d'une sélection des patients par l'outil théranostique que constitue la TEP au ligand PSMA et ce malgré l'absence de donnée permettant d'évaluer les performance diagnostique et l'utilité clinique du test [68Ga] Ga-PSMA-11 dans l'indication ciblée,
- de son profil de tolérance satisfaisant,
- du besoin médical partiellement couvert ;

la Commission considère qu'ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate, 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.

5.5 Population cible

La population cible de ILLUCCIX 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer de la prostate (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 de PSA après un traitement curatif initial,
- identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué.

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 [68Ga] Ga-PSMA-11.

La population cible ne peut pas être quantifiée.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

6. Annexe : Rappel des données précédemment évaluées par la Commission

Ces données proviennent des études précédemment évaluées par l'Inter-Commission dans l'avis d'inscription du 04/04/2023 de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes (gallium (68Ga) gozétotide)¹.

6.1 Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

Tableau 4 : Efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases ganglionnaires au stade de stadification initiale

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
Yaxley 2019	Rétrospective Monocentrique (Australie) – 208 patients inclus – 208 patients analysés	59% de risque intermédiaire 41% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	Plusieurs lecteurs expérimentés	Résultats histologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	– Se par patient : 38,2%, IC95% = [25,4 ; 52,3] – Se par ganglion : 24,4%, IC95% = [18,2 ; 31,5] – Sp par patient : 93,5%, IC95% = [88,3 ; 96,8] – Sp par ganglion : 99,5%, IC95% = [99,2 ; 99,7] – VPP par patient : 67,7%, IC95% = [48,6 ; 83,3] – VPP par ganglion : 75,0%, IC95% = [61,6 ; 85,6] – VPN par patient : 80,8%, IC95% = [74,2 ; 86,3] – VPN par ganglion : 95,5%, IC95% = [94,7 ; 96,2]
Maurer 2016	Rétrospective Monocentrique (Allemagne) – 130 patients inclus – 130 patients analysés	32% de risque intermédiaire 68% de haut risque	73% TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 27% TEP/IRM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	Un lecteur en aveugle	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	– Se par patient : 65,9%, IC95% = [49,4 ; 79,9] – Se par ganglion : 73,5%, IC95% = [62,1 ; 82,5] – Sp par patient : 98,9%, IC95% = [93,9 ; 100] – Sp par ganglion : 99,2%, IC95% = [97,8 ; 99,7] – VPP par patient : 96,4% – VPP par ganglion : 94,5% – VPN par patient : 86,3% – VPN par ganglion : 95,2% – Précision par patient : 88,5%, IC95% = [81,7 ; 93,4] – Précision par ganglion : 95,1%, IC_{95%} = [92,6 ; 96,8]
Kopp 2020	Rétrospective Monocentrique (Allemagne) – 90 patients inclus	43% de risque intermédiaire 57% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	Un lecteur en aveugle	Résultats histologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	– Se par patient : 43,8% – Se par coté pelvien : 42,9% – Se par région anatomique : 47,6% – Sp par patient : 96,0% – Sp par coté pelvien : 95,6% – Sp par région anatomique : 98,9%

	– 90 patients analysés							– VPP par patient : 70,0% – VPP par coté pelvien : 56,3% – VPP par région anatomique : 66,7% – VPN par patient : 88,8% – VPN par coté pelvien : 92,7% – VPP par région anatomique : 97,5%
Hofman 2020	Prospective Multicentrique (Australie) – 302 patients inclus – 148 patients analysés	Haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	Plusieurs lecteurs (nombre NA), dont certains ayant été impliqués dans l'essai.	Etalon composite comprenant les résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques et biochimiques (répartition non précisée)	Détection des métastases des ganglions pelviens	– Se par patient : 83%, IC95% = [70 ; 95] – Sp par patient : 99%, IC95% = [97 ; 100] – Précision par patient : 95%, IC95% = [92 ; 99]
Van Kalmthout 2020	Prospective Multicentrique (Pays-Bas) – 103 patients inclus – 97 patients analysés	11% de risque intermédiaire 89% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	2 lecteurs indépendants en aveugle avec 3e examinateur si divergences	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	– Se par patient : 41,5%, IC95% = [26,7 ; 57,8] – Se par ganglion : 35,1 [23,2 ; 48,9] – Sp par patient : 90,9%, IC95% = [79,3 ; 96,6] – Sp par ganglion : 96,4 [93,5 ; 98,1] – VPP par patient : 77,3%, IC95% = [54,2 ; 91,3] – VPP par ganglion : 64,5 [45,4 ; 80,2] – VPN par patient : 67,6%, IC95% = [55,6 ; 77,7] – VPN par ganglion : 89,0 [85,0 ; 92,0]

Tableau 5 : Efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection du cancer et des lésions prostatiques au stade de stadification initiale

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
Woythal 2018	Rétrospective Monocentrique (Australie) – 208 patients inclus – 208 patients analysés	59% de risque intermédiaire 41% de haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	90% de stadification initiale 10% de restadification	2 lecteurs expérimentés	Résultats histopathologiques	Détection du cancer et lésions prostatiques	– Se par patient : 97% – Sp par patient : 90%

Tableau 6 : Efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des lésions squelettiques au stade de stadification initiale

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
Lengana 2018	Prospective Multicentriques (Italie et Afrique du Sud) – 113 patients inclus – 113 patients analysés	Haut risque (d'après uniquement l'objectif de l'étude)	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés en aveugle avec un consensus en cas de désaccord	Etalon composite comprenant une corrélation histologique et un suivi clinique (répartition non précisée)	Détection des lésions squelettiques	– Se par patient : 96,2% – Sp par patient : 100% – VPP par patient : 100% – VPN par patient : 98,9% – Précision par patient : 99,1%

Tableau 7 : Efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases à distances ainsi que pour la détection des métastases des ganglions pelviens ou métastases à distances au stade de stadification initiale

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
Hofman 2020	Prospective Multicentrique (Australie) – 302 patients inclus – 148 patients analysés	Haut risque	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Stadification initiale	Plusieurs lecteurs (nombre NA), dont certains ayant été impliqués dans l'essai.	Etalon composite comprenant les résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques et biochimiques (répartition non précisée)	Détection des métastases à distances	– Se par patient : 92%, IC95% = [81 ; 100] – Sp par patient : 99%, IC95% = [98 ; 100] – Précision par patient : 98%, IC95% = [96 ; 100]
							Détection des métastases des ganglions pelviens ou métastases à distances	– Se par patient : 85%, IC95% = [74 ; 96] – Sp par patient : 98%, IC95% = [95 ; 100] – Précision par patient : 94%, IC95% = [91 ; 98]

Comparaison de l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 avec les autres radiotraceurs et méthodes d'imagerie conventionnelle

Parmi les études précédemment cités, 3 ont comparé l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 à celles d'autres techniques d'imagerie : Lengana et al (2018), Maurer et al (2016) et Hofman et al (2020). Les résultats de ces comparaisons sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 à celles d'autres techniques d'imagerie au stade de stadification initiale

Etude	Design	Technique d'imagerie évaluée	Niveau de risque dans la classification d'Amico	Stade du test	Lecteurs du résultat (Évaluation visuelle)	Etalon vérité	Objectifs diagnostiques	Résultats
Lengana 2018	Prospective Multicentriques (Italie et Afrique du Sud) – 113 patients inclus – 113 patients analysés	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Haut risque (d'après uniquement l'objectif de l'étude)	Stadification initiale	2 lecteurs expérimentés en aveugle avec un consensus en cas de désaccord	Etalon composite comprenant une corrélation histologique et un suivi clinique (répartition non précisée)	Détection des lésions squelettiques	– Se par patient : 96,2% – Sp par patient : 100% – VPP par patient : 100% – VPN par patient : 98,9% – Précision par patient : 99,1%
		Scintigraphie au 9mTc-MDP						– Se par patient : 73,1% – Sp par patient : 87,4% – VPP par patient : 63,3% – VPN par patient : 91,6% – Précision par patient : 84,1%
Maurer 2016	Rétrospective Monocentrique (Allemagne) – 130 patients inclus – 130 patients analysés	73% TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 27% TEP/IRM au [68Ga] Ga-PSMA-11	32% de risque intermédiaire 68% de haut risque	Stadification initiale	Un lecteur en aveugle	Résultats histopathologiques	Détection des métastases des ganglions lymphatiques	– Se par patient : 65,9%, IC95% = [49,4 ; 79,9] – Se par ganglion : 73,5%, IC95% = [62,1 ; 82,5] – Sp par patient : 98,9%, IC95% = [93,9 ; 100] – Sp par ganglion : 99,2%, IC95% = [97,8 ; 99,7] – VPP par patient : 96,4% – VPP par ganglion : 94,5% – VPN par patient : 86,3% – VPN par ganglion : 95,2% – Précision par patient : 88,5%, IC95% = [81,7 ; 93,4] – Précision par ganglion : 95,1%, IC95% = [92,6 ; 96,8]
		73% TDM 27% IRM						– Se par patient : 43,9%, IC95% = [28,5 ; 60,3]

							– Se par ganglion : 28,2%, IC95% = [17,6 ; 42,0] – Sp par patient : 85,4%, IC95% = [76,3 ; 92,0] – Sp par ganglion : 97,1%, IC95% = [95,1 ; 98,3] – VPP par patient : 58,1% – VPP par ganglion : 64,7% – VPN par patient : 76,8% – VPN par ganglion : 87,7% – Précision par patient : 72,3%, IC95% = [63,8 ; 79,8] – Précision par ganglion : 86,1%, IC95% = [81,4 ; 89,8]
Hofman 2020	Prospective Randomisée Double aveugle Multicentrique (Australie) – 302 patients inclus	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 148 patients analysés	Haut risque	Stadification initiale	Plusieurs lecteurs (nombre NA), dont certains ayant été impliqués dans l'essai.	Etalon composite comprenant les résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques et biochimiques (répartition non précisée)	– Se par patient : 83%, IC95% = [70 ; 95] – Sp par patient : 99%, IC95% = [97 ; 100] – Précision par patient : 95%, IC95% = [92 ; 99]
		Imagerie conventionnelle TEMP/TDM 152 patients analysés					– Se par patient : 23%, IC95% = [10 ; 35] – Sp par patient : 96%, IC95% = [93 ; 100] – Précision par patient : 77%, IC95% = [70 ; 83]
		TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 148 patients analysés					– Se par patient : 92%, IC95% = [81 ; 100] – Sp par patient : 99%, IC95% = [98 ; 100] – Précision par patient : 98%, IC95% = [96 ; 100]
		Imagerie conventionnelle TEMP/TDM 152 patients analysés					– Se par patient : 54%, IC95% = [34 ; 74] – Sp par patient : 93%, IC95% = [88 ; 97] – Précision par patient : 87%, IC95% = [81 ; 92]

	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 148 patients analysés				Détection des métastases des ganglions pelviens ou métastases à distances	– Se par patient : 85%, IC95% = [74 ; 96] – Sp par patient : 98%, IC95% = [95 ; 100] – Précision par patient : 94%, IC95% = [91 ; 98]
	Imagerie conventionnelle TEMP/TDM 152 patients analysés					– Se par patient : 38%, IC95% = [24 ; 52] – Sp par patient : 91%, IC95% = [85 ; 97] – Précision par patient : 75%, IC95% = [68 ; 82]

6.2 Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial

6.2.1 Publications portant sur l'efficacité diagnostique au stade de stadification initiale

Tableau 9 : Efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des lésions tumorales au stade de récurrence biologique

Etude	Design	Traitement curatif initial	Technique d'imagerie évaluée	Objectifs diagnostiques pour la résultats présentés	Stade du test	Lecteurs du résultat (Évaluation visuelle)	Etalon vérité	Résultats
Fendler 2019	Prospective Monocentrique (Etats-Unis) – 635 patients inclus – 223 patients analysés	41% prostatectomie 27 % radiothérapie 32% les deux	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Détection des lésions tumorales	Récurrence biologique (respect de la définition de l'AAFU)	Répartition entre 9 lecteurs en aveugle, afin d'obtenir 3 lectures indépendantes par patient.	Etalon composite incluant histopathologie (42%) imagerie et suivi du PSA.	– Validation histopathologique : – Se par patient : 92%, IC95% = [84 ; 96] – Se par région : 90%, IC95% = [82 ; 95] – VPP par patient : 84%, IC95% = [75 ; 90] – VPP par région : 84%, IC95% = [76 ; 91] – Validation composite : – VPP par patient : 92%, IC95% = [88 ; 95]

								– VPP par région : 92%, IC95% = [88 ; 95] – Taux de détection : 75%
Ceci 2019	Prospective Monocentrique (Italie) – 332 patients inclus – 105 patients analysés	97,9% prostatectomie 2,1 % radiothérapie	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Détection des lésions tumorales	Récidive biologique (définition incertaine)	2 lecteurs indépendants. Un 3ème lecteur pour le résultat final si divergences.	Résultats histopathologiques (n=10), imagerie ou suivi clinique	– VPP par patient : 96,2%, IC95% = [95,6 ; 96,7] – Taux de détection : 53,6%, IC95% = [48,1 ; 59,1]
Deandreaïs 2020	Prospective Monocentrique (Italie) – 223 patients inclus – 65 patients analysés	96,9% prostatectomie 3,1 % radiothérapie	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Détection des lésions tumorales	Récidive biologique (respect de la définition de l'AAFU)	3 lecteurs indépendants expérimentés	Résultats histologiques (26%) Imagerie et suivi clinique (74%)	– Taux de détection : 39,9%, IC95% = [33,5 ; 46,7]
Hamed 2020	Prospective Multicentrique (Egypte) – 188 patients inclus – 188 patients analysés	13% prostatectomie 62 % radiothérapie 25% les deux	TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Détection des lésions tumorales	Récidive biologique (définition non renseignée)	2 lecteurs en aveugle indépendants expérimentés	Résultats histopathologiques (80%) Imagerie et suivi clinique (20%)	– Se par patient : 98,8%, IC95% = [95,74 ; 99,85] – Sp par patient : 100,0%, IC95% = [83,89 ; 100,00] – VPP par patient : 100,0%, IC95% = [97,79 ; 100,00] – VPN par patient : 91,3%, IC95% = [71,96 ; 98,93] – Précision : 98,8% – Taux de détection : 87,8%
Lawhn 2020	Prospective Monocentrique (Etats-Unis) – 150 patients inclus – 72 patients analysés	35% prostatectomie 32 % radiothérapie 26% les deux	52% TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 48% TEP/IRM au [68Ga] Ga-PSMA-11	Détection des lésions tumorales	Récidive biologique (définition non renseignée)	2 lecteurs en aveugle indépendants expérimentés	Résultats histopathologiques (60%) Imagerie et suivi clinique (40%)	– Se par patient : 89,1% – Sp par patient : 31,2% – VPP par patient : 90,6% – VPN par patient : 24,7 – Taux de détection : 80,6%

6.2.2 Publications portant sur l'impact sur la prise en charge des patients

Au total, huit publications ont présenté des données sur l'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge des patients^{28,30,34,35,36,37,38} :

- L'étude **Fendler et al. (2020)**²⁸ prospective a évalué l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11 sur la prise en charge (questionnaire) chez 635 patients en récurrence biologique d'un CP après un traitement curatif initial par prostatectomie (44%), radiothérapie (26%) ou les deux (30%). Les résultats d'imagerie ont été validés par un étalon composite : histopathologie (42%), imagerie et suivi du PSA. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement du traitement chez 260/382 patients (68%). L'intention de changement a été considérée comme majeure⁵³ chez 176/382 patients (46%) et un changement effectif du traitement a concerné 160/206 patients (78%).
- L'étude **Deandreis et al. (2020)**³⁰ prospective a évalué l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge chez 223 patients en récurrence biologique d'un CP après traitement curatif initial par prostatectomie (96,9%) ou radiothérapie (3,1%). Les résultats d'imagerie ont été validés par histologie (26%) ou imagerie et suivi clinique (74%). La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné un changement effectif du traitement chez 34,5% des patients.
- L'étude **Van Leeuwen et al. (2016)**³⁴ prospective a évalué l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 chez 70 patients en récurrence biologique d'un CP après traitement curatif initial par prostatectomie. Les résultats d'imagerie ont été validés par histopathologie chez 3 patients. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné un changement effectif majeur chez 20 patients (28,6%).
- L'étude **Roach et al. (2018)**³⁵ prospective a évalué l'impact dans le cadre d'une restadification sur la prise en charge (questionnaire) chez 312 patients en récurrence biologique d'un CP. Aucune validation des résultats d'imagerie n'a été effectuée. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement du traitement chez 192 patients (62%).
- L'étude **Bianchi et al. (2020)**³⁶ prospective a évalué l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA11 sur la prise en charge thérapeutique chez 276 patients en récurrence biologique d'un CP après chirurgie (71%), radiothérapie prostatique (22%), radiothérapie stéréotaxique pour métastases squelettiques (2%) ou curage ganglionnaire (5%). Les résultats d'imagerie ont été validés par un étalon composite incluant histopathologie (42%), imagerie et suivi du PSA. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement majeur du traitement chez 177 patients (64,1%) : 17,8% de palliatif à curatif, 7,2% de curatif à palliatif, 23,9% de curatif à surveillance et 8% de palliatif à surveillance, une intention de changement mineur chez 7 patients (2,5%) : 1,4% même traitement mais avec une approche plus agressive/étendue et 1% même traitement mais avec une approche moins agressive/étendue.
- L'étude **Hope et al. (2017)**³⁷ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge (questionnaire) chez 126 patients en récurrence biologique d'un CP après prostatectomie (34%), radiothérapie (33%), ou les deux (26%). Aucune validation des résultats d'imagerie n'a été effectuée. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement majeur du traitement chez 67 patients (53,2%) et mineur chez 8 patients (6,4%). Le changement le plus fréquent a été le passage d'un traitement systémique à un traitement focal (31,7%) qui ont reçu une radiothérapie alors qu'un traitement systémique ou une surveillance active était initialement prévu.
- L'étude **Calais et al. (2018)**³⁸ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge (questionnaire) chez 101 patients en récurrence biologique d'un CP après traitement curatif initial par prostatectomie (86%) ou radiothérapie (14%). Les

⁵³ Défini comme un passage d'une modalité de traitement à une autre (local, systémique, surveillance active).

résultats d'imagerie ont été validés par les résultats histopathologiques chez 18 patients. La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement du traitement chez 62 patients (61%), un changement effectif du traitement chez 54 patients (53%) : 29% de changement vers un traitement focal/nouveau traitement focal, 13% de changement vers un traitement systémique, 5% de changement d'approche du traitement systémique et 7% de changement vers une surveillance active.