

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

gallium (68Ga) gozétotide

**LOCAMETZ 25
microgrammes,**

trousse pour préparation radiopharmaceutique

Première évaluation

Adopté par l'Inter-Commission le 4 avril 2023

- Cancer de la prostate
- Adulte
- Secteurs : 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 dia-
gnostique**

LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) a une place dans la stratégie diagnostique :

- pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial. Il s'agit d'une alternative supplémentaire en tant qu'examen optionnel, selon les recommandations en vigueur.
- 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.
- 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.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>L'Inter-Commission considère que LOCAMETZ (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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Stratégie diagnostique	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.1.1 Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial	10
3.1.2 Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial	19
3.1.3 Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué	23
3.1.4 Qualité de vie	24
3.2 Profil de tolérance	24
3.3 Données d'utilisation	25
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	25
3.5 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de l'Inter-Commission (CT - CNEDIMTS)	30
5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique	30
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	30
5.3 Service Médical Rendu	31
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5 Population cible	34
5.6 Autres recommandations de l'Inter-Commission	35

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 – Avril 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	gallium (⁶⁸ Ga) gozétotide (V09IX14) LOCAMETZ 25 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique – 1 flacon de 10 mL en verre (CIP : 34009 550 926 7 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Locametz, après radiomarquage au gallium-68, est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans 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). »
AMM	– Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2022 – 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 réservé à l'usage hospitalier – Statut particulier : sans objet
Posologie dans l'indication évaluée	Il s'agit d'un traitement par voie intraveineuse dont le dosage doit être adapté au poids corporel du patient. 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 premier ligand du PSMA marqué au gallium dans ayant l'AMM dans cette indication. Cependant, il faut noter qu'il existe en France un autre ligand du PSMA lié au gallium disponible dans le cadre d'une accès compassionnel (cf. partie stratégie diagnostique)
Mécanisme d'action	Le gallium (⁶⁸ Ga) 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 (⁶⁸ Ga) 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 : – LOCAMETZ n'est pas pris en charge dans l'union européenne

	– Aux Etats-Unis, LOCAMETZ a obtenu l'AMM par la FDA le 23/03/2022 dans une indication quasiment superposable.
Evaluation par l'Inter-Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation – Date d'examen et d'adoption : 4 avril 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description et épidémiologie de la maladie

Le cancer de la prostate est dû à la présence de cellules cancéreuses qui se multiplient de façon incontrôlée dans la prostate. Il existe différentes formes en fonction de l'histologie de la tumeur prostatique, il s'agit d'adénocarcinome dans 95% des cas et de formes rares (carcinomes neuroendocrines et sarcomes) pour le reste des cas.¹

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 colorectal.² 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 ans.³ 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 années.²

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 prostate⁴ :

- 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 cliniques⁵. Le risque de récurrence des patients à risque intermédiaire et pronostic

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

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

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

⁴ Ploussard G et al ; Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. Prog Urol. 2022.

⁵ 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

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 élevé.⁶
- 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 %.⁷

2.2 Stratégie diagnostique

La stratégie diagnostique du cancer de la prostate est décrite dans les recommandations françaises de l'AFU (Association Française d'Urologie)⁴ et européennes de l'EAU (*European Association of Urology*).⁸

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 est réalisée pour confirmer le diagnostic et lorsqu'elle est positives, un bilan d'extension est réalisé.

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

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

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

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

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

⁶ D'Amico et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003.

⁷ 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>

⁸ Mottet N et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022.

- 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 18 F : CISNAF, IASOFLU, METATRACE

Les interventions diagnostiques non médicamenteuses disponibles sont les autres techniques d'imageries classiques (IRM, scintigraphie, TDM) qui peuvent également être utilisées.

→ 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 prostate ⁴ :

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie ± hormonothérapie	PSA Nadir ⁹ + 2 ng/mL
Curiothérapie	PSA Nadir + 2 ng/mL
Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU, high-intensity focused ultrasonography) ¹⁰	PSA Nadir + 1,2 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 une mesure de la concentration sérique de PSA.¹¹

D'après les recommandations de l'AFU, avec un niveau de preuve fort :

- Après prostatectomie totale, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique :
 - Si PSA < 1ng/ml, pas d'imagerie ou TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA
 - Si PSA > 1ng/ml, TEP/TDM à la fluorocholine, la [18F] fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA
- Après radiothérapie, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique :
 - TEP/TDM à la fluorocholine, la [18F] fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA
 - IRM en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage

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

Ainsi, en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial, les spécialités médicales à visée diagnostique ayant une AMM et pris en charge en France sont les suivants :

⁹ nadir: concentration de PSA circulant la plus basse obtenue

¹⁰ en cours d'évaluation par la HAS

¹¹ 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/medicaments-et-devices-medicaux/RADELUMIN-1007-Cancer-de-la-prostate)

- 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 18 F : CISNAF, IASOFLU, METATRACE
- une spécialité à base de fluciclovine 18F : AXUMIN
- un ligand du PSMA marqué au fluor : RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) évalué par la CT en 2022 (SMR important, absence d'ISP et ASMR IV dans la stratégie diagnostique)

A noter qu'un ligand du PSMA (DKFZ-PSMA-11) marqué au gallium ([68Ga] PSMA-11) est actuellement utilisé dans le cadre d'un accès compassionnel dans l'indication : « Chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale, avec ré-augmentation de la concentration sérique du PSA, pour lequel les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie comportant obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F) ou à la fluciclovine (18F) sont discordants ou tous négatifs et ne permettent pas de conclure sur la prise en charge du patient.»¹²

Les interventions diagnostiques non médicamenteuses disponibles sont les autres techniques d'imageries classiques (IRM, TDM) qui peuvent également être utilisées.

→ 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)
- 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.

Traitements à visée curative disponibles

Le dichlorure de ²²³radium peut être proposé chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique ou inéligibles à tous les traitements systémiques disponibles.

Le LYNPARZA (olaparib) peut être proposé chez les patients avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération¹⁴.

Enfin, parmi les options thérapeutiques citées par les recommandations de l'AFU figurent les ligands du PSMA, notamment PLUVICTO, le [177Lu] Lu-PSMA-617 ayant obtenu une autorisation d'accès précoce chez les patients exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une

¹² ANSM. Autorisation d'accès compassionnel de la spécialité PSMA-11 10 µg (DKFZ-PSMA-11), poudre pour solution injectable. Disponible sur : [ATU/RTU - PSMA-11 - ANSM \(sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/autorisations-dacces-compassionnel/ATU/RTU-PSMA-11-ANSM(sante.fr))

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.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de LYNPARZA du 5 Mai 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - LYNPARZA \(olaparib\) - Prostate \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/lynparza-olaparib-prostate)

chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération.¹⁵ Les patients inclus dans l'étude pivot de PLUVICTO ont été identifiés par un ligand du PSMA radiomarqué au gallium.

Interventions à visée diagnostique

Les recommandations ne mentionnent spécifiquement aucune intervention à visée diagnostique médicalementes ou non pour l'identification des patients CPRCm progressif, positif au PSMA, pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué. Il n'existe aucun médicament qui ait l'AMM dans cette indication.

A noter qu'un ligand du PSMA (DKFZ-PSMA-11) marqué au gallium ([68Ga] PSMA-11) est actuellement utilisé dans le cadre d'un accès compassionnel dans l'indication : « Chez un patient pour lequel la radiothérapie vectorisée du cancer de la prostate par [177Lu] Lu-PSMA-617 ou [177Lu]Lu-PSMA-1 est envisagée, pour confirmer la surexpression du PSMA par les diverses lésions considérées comme cancéreuses, dont l'extension a été évaluée grâce à d'autres examens dont obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F). »¹²

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 ;
- **non couvert** pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué, à l'exception du ligand du PSMA disponible via un accès compassionnel.

Il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial : l'évaluation de LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose sur 14 publications (dont 3 méta-analyses) issus 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.

Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial : l'évaluation de LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose sur 12 publications (dont 1 méta-analyses) issus d'une revue de la

¹⁵ HAS. Décision du Collège de la HAS du 13 juillet 2022. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - \[177Lu\]Lu-PSMA-617 - Cancer de la prostate \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/decision/haute-autorite-de-sante-177lu-lu-psma-617-cancer-de-la-prostate)

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.

Identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué : l'évaluation de LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) dans cette sous-indication repose sur :

- Les résultats de l'étude pivot *PSMA-617-01 (VISION)* de phase III, pour 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)*.

De plus, une étude supplémentaire : Hotta et al (2022) a été identifiée au cours de l'analyse du dossier par la HAS. Son objectif était de d'évaluer l'efficacité du [177Lu] Lu-PSMA-617 chez les patients classés négatifs après résultats à la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 selon les critères d'inclusion de l'étude VISION.

A noter que dans toutes les études analysées dans cet avis, la formulation qui a été testée ne correspondait pas exactement à la formulation de LOCAMETZ ayant obtenue l'AMM. La réalisation d'une étude de *bridging* n'a pas été jugée nécessaire au vu de l'écart de formulation et du mode d'administration du produit, selon les recommandations de bioéquivalence de l'EMA (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr).

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

3.1.1.1 Publications portant sur l'efficacité diagnostique

Au total, 8 publications ont présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 : Woythal et al (2018)¹⁶, Basha et al (2019)¹⁷, Yaxley et al (2019)¹⁸, Hofman et al (2020)¹⁹, Van Kalmthout et al (2020)²⁰, Maurer et al (2016)²¹, Kopp et al (2020)²² et Lengana et al (2018)²³.

Les résultats de l'étude Basha et al (2019)¹⁷ ne seront pas présentés en raison de la non-disponibilité de la répartition du niveau de risque dans la classification d'Amico au sein de l'étude.

¹⁶ Woythal et al. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by 68Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer. J Nucl Med. 2018.

¹⁷ Basha et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostate cancer: diagnostic sensitivity and interobserver agreement. Abdom Radiol (NY). 2019.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

Deux études incluent uniquement des patients de la population cible de l'indication revendiquée (i.e. à haut risque) : Hofman et al (2020)¹⁹, Lengana et al (2018)²³. Les autres études incluent de 11 à 59% de patients à risque intermédiaire.

Trois méta-analyses : Hope et al (2019)²⁴, Perera et al (2016)²⁵ et Perera et al (2019)²⁶ ont également présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA, mais les résultats ne seront pas présentés en raison de la trop forte hétérogénéité de la méthodologie et du design des études incluses.

Cinq études : **Yaxley et al (2019)¹⁸, Maurer et al (2016)²¹, Kopp et al (2020)²², Hofman et al (2020)¹⁹ et Van Kalmthout et al (2020)²⁰** ont mesuré l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases ganglionnaires. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

- 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%

²⁴ Hope TA et al. Metaanalysis of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. J Nucl Med. 2019.

²⁵ Perera M et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016.

²⁶ Perera M et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2020.

Tableau 1 : 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
Yaxley¹⁸ 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	<ul style="list-style-type: none"> – 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]
Maurer²¹ 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	<ul style="list-style-type: none"> – 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]
Kopp²² 2020	Rétrospective Monocentrique (Allemagne) – 90 patients inclus – 90 patients analysés	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	<ul style="list-style-type: none"> – Se par patient : 43,8% <ul style="list-style-type: none"> • Se par coté pelvien : 42,9% • Se par région anatomique : 47,6% – Sp par patient : 96,0% <ul style="list-style-type: none"> • Sp par coté pelvien : 95,6% • Sp par région anatomique : 98,9% – VPP par patient : 70,0% <ul style="list-style-type: none"> • VPP par coté pelvien : 56,3% • VPP par région anatomique : 66,7% – VPN par patient : 88,8% <ul style="list-style-type: none"> • VPN par coté pelvien : 92,7% • VPP par région anatomique : 97,5%
Hofman¹⁹ 2020	Prospective Multicentrique (Australie)	Haut risque	TEP/TDM au [68Ga]	Stadification initiale	Plusieurs lecteurs (nombre NA), dont	Etalon composite comprenant les	Détection des métastases	<ul style="list-style-type: none"> – Se par patient : 83%, IC95% = [70 ; 95] – Sp par patient : 99%, IC95% = [97 ; 100] – Précision par patient : 95%, IC95% = [92 ; 99]

	<ul style="list-style-type: none"> – 302 patients inclus – 148 patients analysés 		Ga-PSMA-11		certaines ayant été impliqués dans l'essai.	résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques et biochimiques (répartition non précisée)	des ganglions pelviens	
Van Kalmthout²⁰ 2020	Prospective Multicentrique (Pays-Bas) <ul style="list-style-type: none"> – 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	<ul style="list-style-type: none"> – 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]

Une étude : **Woythal et al (2018)¹⁶** a mesuré l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection du cancer et des lésions prostatiques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : 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
Woythal¹⁶ 2018	Rétrospective Monocentrique (Australie) <ul style="list-style-type: none"> – 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	<ul style="list-style-type: none"> – Se par patient : 97% – Sp par patient : 90%

Une étude : **Lengana et al (2018)²³** a mesuré l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des lésions squelettiques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : 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
Lengana²³ 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	<ul style="list-style-type: none"> – Se par patient : 96,2% – Sp par patient : 100% – VPP par patient : 100% – VPN par patient : 98,9% – Précision par patient : 99,1%

L'étude **Hofman et al (2020)¹⁹** a également mesuré l'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. Ces résultats ont été résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : 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
Hofman¹⁹ 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	<ul style="list-style-type: none"> – 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	<ul style="list-style-type: none"> – 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)²³**, **Maurer et al (2016)²¹** et **Hofman et al (2020)¹⁹**. Les résultats de ces comparaisons sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : 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
Lengana²³ 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%
Maurer²¹ 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]

		73% TDM 27% IRM						<ul style="list-style-type: none"> – Précision par ganglion : 95,1%, IC95% = [92,6 ; 96,8] – 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]
Hofman¹⁹ 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)	Détection des métastases des ganglions pelviens	<ul style="list-style-type: none"> – 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					Détection des métastases à distances	<ul style="list-style-type: none"> – 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						<ul style="list-style-type: none"> – 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				<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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				<ul style="list-style-type: none"> - Se par patient : 38%, IC95% = [24 ; 52] - Sp par patient : 91%, IC95% = [85 ; 97] - Précision par patient : 75%, IC95% = [68 ; 82]

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

Au total, 6 publications ont présenté des données sur l'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge des patients : Hofman et al (2020)¹⁹, Van Kalmthout et al (2020)²⁰, Basha et al (2019)¹⁷, Sonni et al (2020)²⁷, Hruby et al (2018)²⁸ et Roach et al (2018)²⁹.

Les résultats des études Basha et al (2019)¹⁷, Sonni et al (2020)²⁷ et Hruby et al (2018)²⁸ ne seront pas présentés en raison de la non-disponibilité de la répartition du niveau de risque dans la classification d'Amico au sein de ces études.

L'étude **Hofman et al (2020)**¹⁹ a comparé prospectivement en double aveugle et de manière randomisée l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 (n=147) à celui de l'imagerie conventionnelle TEMP/TDM (scintigraphie osseuse avec acquisition couplée à une TDM) (n=152) dans le cadre d'une stadification initiale, sur la prise en charge recueillis via un questionnaire, chez des patients diagnostiqués d'un cancer de la prostate à haut risque. Les résultats d'imagerie ont été validés par un étalon composite comprenant les résultats histopathologiques, d'imagerie, cliniques et biochimiques (répartition non précisée).

L'imagerie conventionnelle a entraîné un changement de la prise en charge avec un effet élevé ou moyen (changement de l'intention ou de la modalité de traitement, ou changement de la mise en œuvre de la modalité de traitement) chez 23 patients (soit 15%), contre 41 patients (soit 28%) pour la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA. Après la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA, 20 patients (soit 14%) sont passés d'un traitement à visée curative à un traitement à visée palliative.

L'étude **Van Kalmthout et al (2020)**²⁰ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 dans le cadre d'une stadification initiale sur la prise en charge recueilli via un questionnaire, chez 103 patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer de la prostate (11% de risque intermédiaire et 89% de haut risque), présentant des résultats négatifs à la scintigraphie osseuse avec un risque de métastases ganglionnaires supérieur à 10 % selon le MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) et candidats à un curage ganglionnaire pelvien. Les résultats d'imagerie ont été validés par des résultats histopathologiques.

La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné un changement effectif du traitement chez 13 patients (soit 12,6%) : le curage ganglionnaire pelvien a été étendu chez 6 patients et annulé chez 6 autres (en raison de lésions extra-pelviennes identifiées par biopsie dans 2 cas, de paramètres cliniques combinés à une suspicion de stade M1a (atteinte des ganglions lymphatiques à distance) ou plus sur la TEP dans 3 cas et d'une TDM supplémentaire du thorax confirmant la nature maligne d'un ganglion lymphatique médiastinal suspecté dans 1 cas).

L'étude **Roach et al (2018)**²⁹ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 dans le cadre d'une stadification initiale sur la prise en charge recueilli via un questionnaire, chez 108 patients atteints d'un cancer de la prostate (37% de risque intermédiaire et 63% de haut risque). 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 23 patients (soit 21%).

²⁷ Sonni I et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on Staging and Management of Prostate Cancer Patients in Various Clinical Settings: A Prospective Single-Center Study. J Nucl Med. 2020.

²⁸ Hruby G et al. 68 Ga-PSMA-PET/CT staging prior to definitive radiation treatment for prostate cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2018.

²⁹ 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.

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

3.1.2.1 Publications portant sur l'efficacité diagnostique

Au total, 6 publications ont présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 : Fendler et al (2019)³⁰, Ceci et al (2019)³¹, Deandrea et al (2020)³², Hamed et al (2019)³³, Lawhn et al (2019)³⁴ et Chevalme et al (2021)³⁵.

Une méta-analyse : Hope et al (2019)²⁴ a également présenté des données d'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA, mais les résultats ne seront pas présentés en raison de la trop forte hétérogénéité de la méthodologie et du design des études incluses.

Les résultats des études Fendler et al (2019)³⁰, Ceci et al (2019)³¹, Deandrea et al (2020)³², Hamed et al (2019)³³ et Lawhn et al (2019)³⁴ portant sur la détection des lésions tumorales sont présentés dans le Tableau 6.

- 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%

Tableau 6 : 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
Fendler³⁰ 2019	Prospective Monocentrique (Etats-Unis)	41% prostatectomie 27 % radiothérapie	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	Etalon composite incluant histopathologie (42%)	<ul style="list-style-type: none"> - Validation histopathologique : <ul style="list-style-type: none"> • Se par patient : 92%, IC95% = [84 ; 96] • Se par région : 90%, IC95% = [82 ; 95]

³⁰ Fendler et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019.

³¹ 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.

³² Deandrea 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ 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.

	<ul style="list-style-type: none"> – 635 patients inclus – 223 patients analysés 	32% les deux				lectures indépendantes par patient.	imagerie et suivi du PSA.	<ul style="list-style-type: none"> • VPP par patient : 84%, IC95% = [75 ; 90] • VPP par région : 84%, IC95% = [76 ; 91] – Validation composite : <ul style="list-style-type: none"> • VPP par patient : 92%, IC95% = [88 ; 95] • VPP par région : 92%, IC95% = [88 ; 95] – Taux de détection : 75%
Ceci³¹ 2019	Prospective Monocentrique (Italie) <ul style="list-style-type: none"> – 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	<ul style="list-style-type: none"> – VPP par patient : 96,2%, IC95% = [95,6 ; 96,7] – Taux de détection : 53,6%, IC95% = [48,1 ; 59,1]
Deandreais³² 2020	Prospective Monocentrique (Italie) <ul style="list-style-type: none"> – 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%)	<ul style="list-style-type: none"> – Taux de détection : 39,9%, IC95% = [33,5 ; 46,7]
Hamed³³ 2020	Prospective Multicentrique (Egypte) <ul style="list-style-type: none"> – 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%)	<ul style="list-style-type: none"> – 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%
Lawhn³⁴ 2020	Prospective Monocentrique (Etats-Unis) <ul style="list-style-type: none"> – 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%)	<ul style="list-style-type: none"> – 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%

L'étude **Chevalme et al (2020)**³⁵ est une enquête menée par l'ANSM dont l'objectif était 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 cancer de la prostate 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. Le taux sérique médian de PSA (sPSA) 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 1^{ère} 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.

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

Au total, 8 publications ont présenté des données sur l'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge des patients : Fendler et al (2020)³⁶, Bianchi et al (2019)³⁷, Deandreis et al (2020)³⁸, Hope et al (2017)³⁹, Calais et al (2018)⁴⁰, Van Leeuwen et al (2016)⁴¹, Roach et al (2018)²⁹ et Sonni et al (2020)²⁷.

Les résultats de l'étude Sonni et al (2020)²⁷ ne seront pas présentés en raison de la trop grande hétérogénéité du stade du test (stadification initiale, récurrence biologique après chirurgie ou radiothérapie initiale, restadification après un traitement définitif non conventionnels, restadification avec maladie avancée ou métastatique) et de la non-disponibilité des résultats uniquement chez les patients en récurrence biologique après une thérapie curative initiale.

L'étude **Fendler et al (2020)**³⁶ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge recueilli via un questionnaire, chez 635 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate 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 incluant l'histopathologie (42%), l'imagerie et le suivi du PSA. Les intentions de changement de traitement étaient disponibles pour 382 patients, et les changements effectifs pour 206 patients.

³⁶ 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.

³⁷ 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.

³⁸ 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.

³⁹ Hope et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017.

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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.

La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement du traitement chez 260/382 patients (soit 68%). L'intention de changement a été considérée comme majeure⁴² chez 176/382 patients (soit 46%).

La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné un changement effectif du traitement chez 160/206 patients (soit 78%).

L'étude **Bianchi et al (2020)**³⁷ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge thérapeutique, chez 276 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate après une chirurgie (71%), une radiothérapie prostatique (22%), une radiothérapie stéréotaxique pour les métastases squelettiques (2%) ou un curage ganglionnaire (5%). Les résultats d'imagerie ont été validés par un étalon composite incluant l'histopathologie (42%), l'imagerie et le suivi du PSA. 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 177 patients (soit 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.

La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné une intention de changement mineur du traitement chez 7 patients (soit 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 **Deandreis et al (2020)**³⁸ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge thérapeutique, chez 223 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate après traitement curatif initial par prostatectomie (96,9%) ou radiothérapie (3,1%). Les résultats d'imagerie ont été validés par des résultats histologiques (26%) ou d'imagerie et de 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 **Hope et al (2017)**³⁹ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge thérapeutique recueilli via un questionnaire, chez 126 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate après une prostatectomie (34%), une radiothérapie (33%), 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 (soit 53,2%) et mineur chez 8 patients (soit 6,4%). Le changement de traitement le plus fréquent a été le passage d'un traitement systémique à un traitement focal (ciblé), notamment 40 patients (soit 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)**⁴⁰ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge recueilli via un questionnaire, chez 101 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate après traitement curatif initial par prostatectomie (86%) ou radiothérapie (14%). Les 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 (soit 61%).

La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné un changement effectif du traitement chez 54 patients (soit 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.

⁴² Un changement majeur est défini comme un passage d'une modalité de traitement à une autre (local, systémique, surveillance active)

L'étude **Van Leeuwen et al (2016)**⁴¹ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge, chez 70 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate après traitement curatif initial par prostatectomie. Les résultats d'imagerie ont été validés par les résultats histopathologiques chez 3 patients.

La TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 a entraîné un changement effectif majeur du traitement chez 20 patients (soit 28,6%).

L'étude **Roach et al (2018)**²⁹ a évalué prospectivement l'impact de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 dans le cadre d'une restadification sur la prise en charge recueilli via un questionnaire, chez 312 patients en récurrence biologique d'un cancer de la prostate. 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 (soit 62%).

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

3.1.3.1 Etude PSMA-617-01 (VISION)

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle selon un ratio 2 : 1, multicentrique dont l'objectif principal était 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 cancer de la prostate 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 la 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 pour 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).

3.1.3.2 Etude PSMA-617-01 Reviewer Variability Study

Il s'agit d'une étude rétrospective en aveugle et indépendante de l'étude PSMA-617-01 (VISION) dont l'objectif était d'évaluer la variabilité inter-lecteurs et la reproductibilité intra-lecteurs 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 κ (Fleiss) de 0,60 (IC_{95%} = [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-lecteurs

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

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

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du [177Lu] Lu-PSMA-617 chez 301 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Parmi ces 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 (défini comme une augmentation du PSA) étaient : HR = 1,6 avec un IC_{95%} = [1,1 ; 2,1]

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

3.1.4 Qualité de vie

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

3.2 Profil de tolérance

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 cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (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*).

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 sont les événements indésirables observés avec le [68Ga] Ga-PSMA-11. Une douleur au site d'injection peut également survenir en raison du faible pH de la solution à

administrer. Les effets indésirables les plus fréquents sont 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.

Selon le premier PSUR couvrant la période du 23 mars 2022 au 22 septembre 2022, l'exposition cumulée au LOCAMETZ est estimée à 2 198 patients au sein des études cliniques et 2 978 en post-commercialisation.

Le résumé des risques du PGR de LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) (version 1.0, 19/08/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Des mesures additionnelles de réduction des risques vont être mises en place pour limiter les erreurs d'interprétation de l'imagerie TEP : il s'agit d'un matériel éducatif pour les professionnels de santé se présentant sous la forme d'un support de formation à l'interprétation des images.

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée au développement de cancers et d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 0,0166 mSv/MBq, avec une dose maximale recommandée de 259 MBq (4,3 mSv), la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

3.3 Données d'utilisation

L'étude **Chevalme et al (2020)**³⁵ menée par l'ANSM présente des données d'utilisation de la TEP/TDM au PSMA-11 dans le cadre de ses ATU nominatives. Les résultats sont présentés dans la section 3.1.2.1.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Avant ouverture du flacon, la durée de conservation du LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) est de 1 an. Après reconstitution et radiomarquage, la stabilité chimique et physique de l'utilisation ont été démontrées pendant 6 heures à 30 °C.

La durée de conservation du RADELUMIN ([18F] PSMA-1007) est de 10 heures à compter de la date et heure de calibration (HCA).

Ainsi, bien que la durée de stabilité physique et chimique du RADELUMIN soit plus longue que LOCAMETZ une fois radiomarquée, le radiomarquage de LOCAMETZ peut se faire sur place tandis que le RADELUMIN est fourni déjà radiomarqué par la firme et sans possibilité de d'approvisionnement sur tout le territoire.

Cependant, le radiomarquage de LOCAMETZ nécessite des professionnels de santé formés disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents d'imagerie de médecine nucléaire et ne peut se faire que dans un établissement de médecine nucléaire agréé.

Les données présentant l'impact de LOCAMETZ sur la prise en charge des patients sont décrites dans la partie « 3. Synthèse des données ».

LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernés au regard des aspects suivants :

- amélioration de la couverture territoriale pour l'accès à la TEP au ligand PSMA (notamment dans les collectivités françaises d'outre-mer) ;
- cependant son utilisation nécessite des compétences et une structure particulière (non disponibles dans tous les établissements de santé).

3.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de la Prostate Résistant à la Castration en stade métastatique en 1ère et 2e L		
PSMAfore (NCT04769817)	Etude internationale multicentrique de phase III randomisée comparative en ouvert portant approximativement sur 450 patients (n=225 par bras) visant à démontrer la supériorité de [177Lu]Lu-PSMA-617 à un changement d'hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes chez les patients atteints d'un CPRC en progression ayant été au préalable traités par une hormonothérapie mais n'ayant pas encore été exposés à une chimiothérapie à base de taxane tant au stade hormonosensible comme au stade résistant à la castration de leur cancer. L'un des critères d'inclusion était que le patient dispose un scan positif d'après un PET-scan avec LOCAMETZ (68Ga-PSMA-11).	Fin de l'étude estimée au 19/01/2025
Cancer de la Prostate hormonosensible en stade métastatique en 1ère L		
PSMAddition (NCT04689828)	Etude internationale multicentrique de phase III randomisée comparative en ouvert portant approximativement sur 1 126 patients comparant l'efficacité et la tolérance de [177Lu] Lu-PSMA-617 en association avec le meilleur traitement de référence (BSoC) au meilleur traitement de référence (BSoC). L'un des critères d'inclusion était que le patient dispose un scan positif d'après un PET-scan avec LOCAMETZ (68Ga-PSMA-11).	Fin de l'étude estimée au 28/08/2024 (fin de collecte des données pour l'analyse du critère de jugement principal)
Etude d'imagerie comparative incluant LOCAMETZ (68Ga-PSMA-11)		
GuidePath (NCT04838613)	Etude de phase III évaluant la performance diagnostique de la tomographie par émission de positrons avec le [F18] CTT1057 chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et présentant une augmentation du PSA [récidive biochimique]. Cette évaluation de la performance (taux de localisation, valeur prédictive, ...) est réalisée à travers des séquences d'imagerie réalisée avec l'agent expérimental et LOCAMETZ (68Ga-PSMA-11).	Fin des inclusions estimé : décembre 2022

4. Discussion

A noter que dans l'ensemble des études présentés dans ces 3 sous-indications, il ne s'agissait pas de la formulation exacte de LOCAMETZ évaluée dans cet avis.

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

L'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 lors de la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial a été explorée dans 7 publications retenues pour l'analyse : Woythal et al (2018)¹⁶, Yaxley et al (2019)¹⁸, Hofman et al (2020)¹⁹, Van Kalmthout et al (2020)²⁰, Maurer et al (2016)²¹, Kopp et al (2020)²² et Lengana et al (2018)²³.

Cinq études : Yaxley et al (2019)²¹, Maurer et al (2016)²⁴, Kopp et al (2020)²⁵, Hofman et al (2020)²² et Van Kalmthout et al (2020)²⁰ ont mesuré l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 pour la détection des métastases ganglionnaires et 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 étude : Hofman et al (2020)¹⁹ a comparé en double aveugle et de manière randomisée l'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 avec l'imagerie conventionnelle TEMP/TDM + TDM TAP. Les résultats sur la détection des métastases des ganglions pelviens ou métastases à distance ont montré :

- Une sensibilité par patient supérieure en faveur de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 : 98%, IC95% = [95 ; 100] vs 38%, IC95% = [24 ; 52]
- Une spécificité par patient supérieure en faveur de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 : 98%, IC95% = [95 ; 100] vs 91%, IC95% = [85 ; 97]
- Une précision par patient supérieure en faveur de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 : 94%, IC95% = [91 ; 98] vs 75%, IC95% = [68 ; 82]

Une étude : Lengana et al (2018) 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 a montré une sensibilité (96,2% vs 73,1%), une spécificité (100% vs 87,4%), une VPP (100% vs 63,3%), une VPN (98,9 vs 63,3%) et une précision (99,1% vs 84,1%) par patient supérieure en faveur de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11.

Néanmoins, le niveau de preuve des études présentées reste incertain principalement au regard d'au moins l'un des éléments suivants : étude rétrospective, inclusion de patients à risque intermédiaire (hors indication AMM), validation histologique non renseignée ou non disponible pour l'ensemble des patients.

L'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge lors de la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial a été exploré dans 3 publications retenues pour l'analyse : Hofman et al (2020)¹⁹, Van Kalmthout et al (2020)²⁰ et Roach et al (2018)²⁹.

Les résultats ont montré que la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 avait un impact sur l'intention et/ou le changement effectif du traitement :

- Changement de la prise en charge avec un effet élevé ou moyen (changement de l'intention ou de la modalité de traitement, ou changement de la mise en œuvre de la modalité de traitement) chez 41 patients (soit 28%) vs 23 patients (soit 15%) pour l'imagerie conventionnelle dans l'étude Hofman et al (2020)¹⁹
- Changement effectif du traitement chez 13 patients (soit 12,6%) dans l'étude Van Kalmthout et al (2020)²⁰
- Intention de changement du traitement chez 23 patients (soit 21%) dans l'étude Roach et al (2018)²⁹

Néanmoins, aucune étude ne rapporte de résultat sur l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents et l'étude Roach et al (2018)²⁹ n'a effectué aucune validation des résultats d'imagerie.

Compte tenu de ces éléments, la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

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

L'efficacité diagnostique de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 en cas de suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial a été explorée dans 5 publications retenues pour l'analyse : Fendler et al (2019)³³, Ceci et al (2019)³⁴, Deandrea et al (2020)³⁵, Hamed et al (2019)³⁶ et Lawhn et al (2019)³⁷

Les résultats de ces études ont montré pour la détection des lésions tumorales :

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

Néanmoins, le niveau de preuve des études présentées reste incertain principalement au regard d'au moins l'un des éléments suivants : définition non renseignée ou incertaine de la récurrence biologique, validation histologique non renseignée ou non disponible pour l'ensemble des patients.

L'impact de la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 sur la prise en charge lors de la suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique de PSA après un traitement curatif initial a été exploré dans 3 publications retenues pour l'analyse : Fendler et al (2020)³⁶, Bianchi et al (2019)³⁷, Deandrea et al (2020)³⁸, Hope et al (2017)³⁹, Calais et al (2018)⁴⁰, Van Leeuwen et al (2016)⁴¹ et Roach et al (2018)²⁹.

Les résultats ont montré que la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 avait un **impact sur l'intention et/ou le changement effectif du traitement** :

- Intention de changement du traitement chez 260/382 patients (soit 68%) et un changement effectif du traitement chez 160/206 patients (soit 78%) dans l'étude Fendler et al (2020)³⁶
- Intention de changement majeur du traitement chez 177 patients (soit 64,1%) et intention de changement mineur du traitement chez 7 patients (soit 2,5%) dans l'étude Bianchi et al (2020)³⁷
- Changement effectif du traitement chez 34,5% des patients dans l'étude Deandrea et al (2020)³⁸
- Intention de changement majeur du traitement chez 67 patients (soit 53,2%) et mineur chez 8 patients (soit 6,4%) dans l'étude Hope et al (2017)³⁹
- Intention de changement du traitement chez 62 patients (soit 61%) et changement effectif du traitement chez 54 patients (soit 53%) dans l'étude Calais et al (2018)⁴⁰
- Changement effectif majeur du traitement chez 20 patients (soit 28,6%) dans l'étude Van Leeuwen et al (2016)⁴¹
- Intention de changement du traitement chez 192 patients (soit 62%) dans l'étude Roach et al (2018)²⁹

Néanmoins, aucune étude ne rapporte de résultat sur l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents. Les études Bianchi et al (2020)³⁷, Hope et al (2017)³⁹ et Roach et al (2018)²⁹ 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)⁴⁰ et Van Leeuwen et al (2016)⁴¹. Enfin, dans les études Van Leeuwen et al (2016)⁴¹, Hope et al (2017)³⁹ et Roach et al (2018)²⁹ la définition de la récurrence biologique n'est pas mentionnée ou ne suit pas celle de l'AFU⁴.

Compte tenu de ces éléments, la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

→ **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, les données disponibles reposent sur :

- Les résultats de l'étude pivot PSMA-617-01 (VISION) de phase III, pour 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. Ces résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du [177Lu] Lu-PSMA-617 sur la survie sans progression et la survie globale qui étaient les deux critères de jugement principaux de l'étude.
- Les résultats de l'étude PSMA-617-01 Reviewer Variability Study sur la variabilité inter-lecteurs et intra-lecteurs 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). Ces résultats ont montré un taux de concordance inter-lecteur moyen global de 85% avec une valeur du κ (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 κ (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]).
- Les résultats de l'étude rétrospective Hotta et al (2022) menée chez 29 (9,6%) patients négatifs et 272 (90,4%) positifs à la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 selon les critères de l'étude VISION. Après 12 mois de suivi, les résultats sur la survie sans progression biologique (défini comme une augmentation du PSA) ont montré un HR = 1,6 avec un IC95% = [1,1 ; 2,1]. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la survie globale.

Néanmoins, certains points sont à souligner :

- Les critères de sélections sur les résultats de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 de l'étude VISION conduisent 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 exclus (résultats négatifs à la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11).
- Il n'a pas été fourni de donnée permettant d'évaluer ni la performance diagnostique ni le taux de détection du test [68Ga] Ga-PSMA-11 dans l'indication thérapie ciblée.
- Il n'a pas été fourni de donnée 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.
- Les données disponibles chez des patients négatifs à la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 selon les critères de l'étude VISION sont issues d'une étude rétrospective ayant une population restreinte (29 patients négatifs) et ne gérant pas inflation du risque alpha. Ce faible effectif et le manque de robustesse statistique ne permettent pas de conclure avec un niveau de certitude suffisant ni 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.

Il est également à noter que dans l'étude VISION, les critères d'éligibilités au [177Lu] Lu-PSMA-617 sur les résultats de la TEP/TDM au [68Ga] Ga-PSMA-11 sont plus restrictifs que ceux de l'étude de phase II RESIST-PC. Cette évolution de définition n'a pas été justifiée par le laboratoire. 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.

Compte tenu de ces éléments, la TEP au [68Ga] Ga-PSMA-11 contribue à répondre au besoin médical non couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

5. Conclusions de l'Inter-Commission (CT - CNEDIMTS)

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique

LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide) a une place dans la stratégie diagnostique :

- pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial. Il s'agit d'une alternative supplémentaire en tant qu'examen optionnel, selon les recommandations en vigueur.⁴
- 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.
- 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

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

- **Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial :**
 - Aux spécialités à base de fluorocholine 18F : **IASOCHOLINE, FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUROCHOL, PROSTATEP, FLUROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE**
 - Aux 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 :**
 - Aux spécialités à base de fluorocholine 18F : **IASOCHOLINE, FLUROCHOLINE CIS BIO INTERNATIONAL, FLUROCHOL, PROSTATEP, FLUROCHOLINE SIEMENS HEALTHCARE**
 - Aux spécialités à base de fluorure de sodium 18F : **CISNAF, IASOFLU, NaF METATRACE**
 - A la spécialité à base de fluciclovine 18F : **AXUMIN**
 - Au ligand du PSMA marqué au fluor : **RADELUMIN ([18F] PSMA-1007)**
 - Au ligand du PSMA marqué au gallium : **DKFZ-PSMA-11 ([68Ga] PSMA-11)**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 : DKFZ-PSMA-11 ([68Ga] PSMA-11)**

A noter que le ligand du PSMA (DKFZ-PSMA-11) marqué au gallium ([68Ga] PSMA-11) est actuellement utilisé dans le cadre d'un accès compassionnel dans les indications :

- « Chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale, avec ré-augmentation de la concentration sérique du PSA, pour lequel les résultats des examens cliniques, biologiques et d'imagerie comportant obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F) ou à la fluciclovine (18F) sont discordants ou tous négatifs et ne permettent pas de conclure sur la prise en charge du patient. »
- « Chez un patient pour lequel la radiothérapie vectorisée du cancer de la prostate par [177Lu] Lu-PSMA-617 ou [177Lu]Lu-PSMA-1 est envisagée, pour confirmer la surexpression du PSMA par les diverses lésions considérées comme cancéreuses, dont l'extension a été évaluée grâce à d'autres examens dont obligatoirement une TEP à la fluorocholine (18F). »

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 (examen optionnel) des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer de la prostate ;
- du besoin médical partiellement couvert pour la stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial par les alternatives disponibles suscitées ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie ;

LOCAMETZ (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 ;

LOCAMETZ (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 donnée 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.
- 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 non couvert pour l'identification des patients atteints d'un CPRCm, progressif, positif au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué, à l'exception du ligand du PSMA disponible via un accès compassionnel. ;
- 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 ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'Inter-Commission considère que le service médical rendu par LOCAMETZ (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). »

L'Inter-Commission donne un avis favorable à l'inscription de LOCAMETZ (gallium (68Ga) gozétotide), trousse pour préparation radiopharmaceutique sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Toutefois, pour 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, l'Inter-Commission souligne la nécessité que la spécialité PLUVICTO ([177Lu] Lu-PSMA-617) associée à LOCAMETZ fasse l'objet d'une évaluation en vue de sa prise en charge.

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 non couvert.

L'Inter-Commission considère que LOCAMETZ (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 LOCAMETZ (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 Autres recommandations de l'Inter-Commission

→ Conditionnements

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