

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017

***gallium (<sup>68</sup>Ga) édotrétotide*****SOMAKIT TOC 40 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique**

Flacon(s) en verre de 40 microgrammes - flacon(s) polycyclooléfine poly(chlorure-acétochlorure) de vinyle de 1 mL (CIP : 3400955028857)

Laboratoire ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS

Code ATC	<b>V09IX09 (radiopharmaceutique à usage diagnostique pour détection de tumeur)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.</b> <b>Après radiomarquage avec la solution de chlorure de gallium (<sup>68</sup>Ga), la solution de gallium (<sup>68</sup>Ga) édotrétotide obtenue est indiquée pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) de la surexpression de récepteurs de la somatostatine afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP) bien différenciées confirmées ou suspectées. »</b>



SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des performances diagnostiques de la TEP avec SOMAKIT TOC,</li> <li>- mais de l'absence de démonstration probante d'un éventuel avantage en termes de performance diagnostique de SOMAKIT TOC par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents,</li> <li>- et de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines,</li> </ul> <p>SOMAKIT TOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe 06.</p>
ISP	SOMAKIT TOC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie diagnostique	La TEP après administration de SOMAKIT TOC est un examen de 1 <sup>ère</sup> intention dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques suspectées ou connues dans le cadre du bilan initial (bilan d'extension).

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) :12/01/2017 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 19/03/2015). Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament radiopharmaceutique <sup>1</sup> .
Classification ATC	2017 V Divers V09 Radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09I Détection de tumeur V09IX Autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur V09IX09 Gallium ( <sup>68</sup> Ga) édotrétotide

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SOMAKIT TOC 40 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. SOMAKIT TOC est un médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique dont la substance active est un analogue de l'hormone peptidique, la somatostatine, marqué au gallium-68 : le <sup>68</sup>Ga-édotrétotide destiné à l'imagerie moléculaire par tomographie par émission de positon. Il est produit par la radiopharmacie du service de médecine nucléaire, le marquage étant réalisé à l'aide d'un générateur de gallium.

Pour rappel, la Commission a évalué, en avril 2017, la spécialité IASOTOC, radiopharmaceutique composé de <sup>68</sup>Ga-édotrétotide, indiqué dans le diagnostic des tumeurs sur-exprimant des récepteurs de la somatostatine, livré « prêt à l'emploi » avec une durée de conservation de 4 heures. Elle a estimé que :

- « le service médical rendu par IASOTOC est important dans les indications de l'AMM » ;
- « IASOTOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique, compte tenu de ses performances diagnostiques mais de l'absence de démonstration probante d'un éventuel avantage par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents, et de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique. »

Cependant, à ce jour, IASOTOC n'est pas disponible en France. En effet, IASOTOC est un produit radiomarqué « prêt à l'emploi » dont la production est assurée par un établissement pharmaceutique et non par la radiopharmacie du service de médecine nucléaire. Or, l'établissement producteur est actuellement basé en Autriche et ne permet pas d'assurer la distribution sur le territoire français en moins de 4 heures.

Il est à noter que l'utilisation de SOMAKIT TOC pour la localisation des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques surexprimant les récepteurs de la somatostatine entre dans le cadre d'un acte inscrit à la CCAM.

<sup>1</sup> Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R1333-24 du Code de la Santé Publique.

## 03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

---

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec la solution de chlorure de gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ), la solution de gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotrétotide obtenue est indiquée pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) de la surexpression de récepteurs de la somatostatine afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP) bien différenciées confirmées ou suspectées. »

## 04 POSOLOGIE

---

« L'activité recommandée pour un adulte de 70 kg est de 100 à 200 MBq, administré par injection intraveineuse directe lente. Cette activité doit être ajustée selon les caractéristiques du patient, le type de caméra TEP utilisée et le mode d'acquisition.

### *Population âgée*

Aucune posologie particulière n'est nécessaire pour les patients âgés.

### *Insuffisance rénale ou hépatique*

La sécurité et l'efficacité du gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotrétotide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotrétotide n'ont pas été établies dans la population pédiatrique, pour laquelle la dose efficace devrait être différente de celle des adultes. Il n'existe pas de recommandations pour l'utilisation de SOMAKIT TOC chez les patients pédiatriques.»

« Le moment recommandé pour l'imagerie est de 40 à 90 minutes après l'injection. L'heure de début et la durée de l'acquisition d'images devrait être adaptées selon l'équipement utilisé, le patient et les caractéristiques de la tumeur afin d'obtenir la meilleure qualité d'image possible. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont susceptibles de naître en tout point de l'organisme. Les plus fréquentes sont celles de l'intestin grêle, de l'appendice, de l'estomac, du rectum, du pancréas, des bronches. Les autres localisations (côlon, peau, rein, larynx, œsophage, ovaire, vessie) sont moins fréquentes. La plupart des TNE sont bien différenciées ; les carcinomes neuroendocrines peu différenciés représentant moins de 20% des TNE digestives<sup>2</sup>. Les TNE gastro-entéro-pancréatiques constituent un groupe hétérogène de tumeurs, qui expriment, de façon variable, des récepteurs à la somatostatine. L'expression de ces récepteurs est plus particulièrement présente dans les TNE bien différenciées gastro-entéro-pancréatiques, en provenance de l'intestin antérieur embryonnaire.

Les TNE sont rares et représentent environ 1% des cancers digestifs. En France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée à 1,1/100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme<sup>2</sup>. L'incidence des TNE digestives augmente. Le nombre de patients incident dépasse les 1 000 cas annuels. Du fait de leur survie longue, les TNE sont, après le cancer colorectal, le cancer digestif dont la prévalence est la plus élevée. Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade

---

<sup>2</sup> Walter T, Scoazec JY, Lepage C. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hepato Gastro 2013; 20: 160-166. D'après les données du registre français qualifié des cancers digestifs, unité INSERM U866, Bourgne.

métastatique, principalement au niveau hépatique. La survie globale des malades ayant une TNE bien différenciée se situe autour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans, contre 4,5% à 5 ans pour les tumeurs peu différenciées.

Le diagnostic des TNE inclut des explorations sur 4 plans : des examens morphologiques (imagerie), une analyse anatomopathologique, des examens biologiques et la recherche de prédisposition génétique.

Tous les dossiers de malades atteints de TNE doivent être discutés en RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN, labellisé par l'InCa<sup>3</sup>.

Les examens d'imagerie (TDM, IRM, TEP, échocardiographie, scintigraphie) ont pour objectif de détecter et localiser les TNE-GEP et de suivre l'évolution des tumeurs. Les données d'imagerie dans la détection et la délimitation exacte de la tumeur primitive et de ses lésions secondaires sont primordiales pour prendre les décisions thérapeutiques adaptées.

Les examens TDM ou IRM sont réalisés systématiquement.

L'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine, qu'il s'agisse de scintigraphie (après administration de TEKROTYD ou OCTREOSCAN) ou de TEP (après administration de SOMAKIT TOC ou IASOTOC), est l'examen diagnostique de 1<sup>ère</sup> intention des TNE gastro-entéro-pancréatiques bien différenciées. Si nécessaire, une imagerie au fludésoxyglucose (FDG) ou avec des analogues de la DOPA peut être réalisée pour compléter le diagnostic<sup>4,5</sup>.

Compte tenu des options disponibles dans l'imagerie diagnostique des TNE-GEP, le besoin médical est partiellement couvert mais il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens plus performants et plus accessibles dans la stratégie diagnostique de ces tumeurs.

---

<sup>3</sup> SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie 11.Tumeurs Neuroendocrines digestives mis à jour le 10/03/2016. [Internet] Disponible sur <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives#ancre3294>

<sup>4</sup> Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onco 2012;23 Suppl 7: vii124-30

<sup>5</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrines Tumors Version 3.2017. 2017 Jun 13

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* Identifi- cateur	Indications <sup>6</sup>	Date de l'avis	SMR et ASMR	Prise en charge	Modalités de production	Technique d'imagerie associée	Activité en MBq (Mega Bequerel) Exposition aux radiations (mSievert)
TEKTROTYD 16 µg, trousse pour préparation radiopharmaceu- tique ( <sup>99m</sup> Tc- EDDA/HYNIC- TOC) <i>Cis Bio International</i>	Oui	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. <sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-TOC se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine. Après radiomarquage avec une solution de perrhéniate ( <sup>99m</sup> Tc) de sodium, la solution de <sup>99m</sup> Tc- EDDA/HYNIC-TOC obtenue est indiquée chez les patients adultes porteurs de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro- pancréatiques (TNE-GEP) pour localiser les tumeurs primitives et leurs métastases.	En cours	SMR et ASMR : En cours	Non	Marquage avec le radionucléide dans le service de médecine nucléaire à l'aide d'un générateur de <sup>99m</sup> Tc.	Scintigraphie planaire ou tomoscintigraphie monophotonique.  L'acquisition des images doit être réalisée 1 à 2 heures puis 4 heures après l'injection. Selon les besoins cliniques des acquisitions à 15 minutes et 24 heures après l'injection peuvent être requises.	3,7 mSv pour une l'activité maximale recommandée de 740 MBq.
IASOTOC, solution injectable ( <sup>67</sup> Ga- édotreotide) <i>IASON GmbH</i>	Oui	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. IASOTOC se fixe spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine. IASOTOC est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection d'IASOTOC est indiquée comme examen de diagnostic en oncologie permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation	05/04/2017	SMR : Important ASMR : V	Non	Spécialité livrée « prêt à l'emploi » avec une durée de conservation de 4 heures.	Tomographie par émission de positons. Imagerie réalisée en une seule fois.	4,4 mSv chez l'homme ou 5 mSv chez la femme pour l'activité maximale recommandée de 200 MBq chez un patient de 70 kg.

<sup>6</sup> Cf. RCP pour les indications complètes

		<p>de l'expression des récepteurs de la somatostatine est recherchée [en particulier, pour la détection de tumeurs neuroendocrines].</p> <p>Le pentatéotide <sup>111</sup>In se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine.</p> <p>L'OCTREOSCAN est utile dans le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) neuroendocrines et de tumeurs carcinomateuses, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs ne sont pas visualisées.</p> <p>Chez certains patients atteints de tumeurs G.E.P. ou de tumeurs carcinomateuses, la densité des récepteurs est insuffisante pour permettre une visualisation avec l'OCTREOSCAN. En particulier, la tumeur n'est pas visualisée chez 50% environ des patients atteints d'un insulinoome.</p>	04/10/1995	<p>SMR et ASSMR : Non applicable</p>	Oui	<p>Le précurseur radiopharmaceutique est livré en flacon et périmé au plus tard 24 heures après sa livraison (24 heures après la calibration de <sup>111</sup>In).</p>	<p>Scintigraphie planaire ou tomoscintigraphie monophotonique.</p> <p>L'acquisition des images nécessite une imagerie 24 heures après l'injection. Dans certains cas une imagerie à 48 heures ou 48 heures peut être requise.</p>	12 mSv pour l'activité maximale recommandée de 220 Mq chez un patient de 70 kg.
--	--	---	------------	--------------------------------------	-----	--	---	---

\*classe pharmaco-thérapeutique

Le FDG et la F-DOPA ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents car l'imagerie avec ces radiopharmaceutiques est recommandée en complément de l'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

D'autres modalités d'imagerie morphologiques peuvent être utilisées telles que l'échographie, la radiographie planaire, la tomодensitométrie ou l'IRM. Ces modalités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinent car elles sont utilisées en complément de de l'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine.

### ► Conclusion

**Les comparateurs de SOMAKIT TOC cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents : l'édotrétotide (IASOTOC et TEKTROTYD) et le pentétrétotide (OCTREOSCAN).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge
Royaume-Uni	Evaluation en cours
Allemagne	
Pays-Bas	
Belgique	
Espagne	
Italie	

## 08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire sont des données bibliographiques qui ont étudié les performances diagnostiques du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide :

- 5 études comparatives versus pentétrétotide (cf. tableau 1),
- 10 études comparatives versus imagerie morphologique dont une étude portant sur un effectif de 8 patients avec des TNE gastro-entéro-pancréatiques<sup>7</sup>. En raison du faible effectif, ces résultats ne sont pas présentés (cf. tableau 2),
- 5 études comparatives versus fludésoxyglucose (FDG) ou fluorodopa (cf. tableau 3),
- 1 étude non comparative, non présentée dans cet avis<sup>8</sup> en raison de sa méthodologie qui ne permet pas de quantifier l'apport de SOMAKIT TOC.

<sup>7</sup> Beiderwellen, K.J., Poeppel T.D., Hartung-Knemeyer V., et al. Simultaneous <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: initial results. Invest Radiol 2013; 48: 273-9.

<sup>8</sup> Koukouraki, S., Strauss L.G., Georgoulis V., et al. Evaluation of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 460-6.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Tumeurs neuroendocrines

Tableau 1 : Résultats des études comparatives des performances diagnostiques de <sup>68</sup>Ga-édotréotide versus celles du pentétréotide (<sup>111</sup>In) avec étalon de vérité

Etude	Nombre de patients Maladie étudiée	<sup>68</sup> Ga-édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur : Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du <sup>68</sup> Ga- édotréotide	Critère principal d'évaluation / Performance du comparateur
<b>Hofmann et al. 2001</b> <sup>9</sup>	N=8 TNE abdominale n=6 TNE pulmonaire n=2	TEP	<sup>111</sup> In-DOTATOC	Scintigraphie planaire et/ou TEMP	Imagerie morphologique	Taux de détection des TNE au niveau du patient 40/40=100% >30% de lésions additionnelles ont été détectées	Taux de détection des TNE au niveau du patient <sup>111</sup> In-DOTATOC 34/40=85%
<b>Kowalski et al. 2003</b> <sup>10</sup>	N=4 TNE N=27	TEP	<sup>111</sup> In-DOTATOC	Scintigraphie planaire et/ou TEMP	Histologie, biologie, imagerie	Pour 2 patients sur 4, précision plus grande du <sup>68</sup> Ga-édotréotide par rapport au <sup>111</sup> In-DOTATOC.	
<b>Buchmann et al. 2007</b> <sup>11</sup>	TNE GEP n=15 TNE d'origine inconnue n=8 TNE pulmonaire n=1 Autre TNE n=3	TEP	<sup>111</sup> In-DTPAOC (OCTREOSCAN)	TEMP	Histologie, imagerie	Résultats concordants des deux méthodes pour 52 régions. 31 régions ont montré des résultats discordants. Pour 29/31 régions, <sup>68</sup> Ga-édotréotide était positif et <sup>111</sup> In-DTPAOC négatif. Une vérification sur 18 régions a montré que les lésions ont été correctement classifiées avec <sup>68</sup> Ga-édotréotide.	

<sup>9</sup> Hofmann, M, Maecke H, Borner R, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand <sup>68</sup>Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1751-7.

<sup>10</sup> Kowalski, J, Henze M, Schuhmacher J, et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using [<sup>68</sup>Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [<sup>111</sup>In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol 2003; 5: 42-8.

<sup>11</sup> Buchmann, I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET and <sup>111</sup>In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 1617-26.

Etude	Nombre de patients Maladie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur : Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du <sup>68</sup> Ga- édotréotide	Critère principal d'évaluation / Performance du comparateur
<b>Gabriel et al. 2007<sup>12</sup></b>	N=84 TNE suspectée n=13		<sup>111</sup> In-DOTA-TOC (n=33)			Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau du patient TNE suspectée TEMP Se 2/5=40% TEMP Sp 8/9=89% TDM Se 3/5=60% TDM Sp 8/9=89%	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau du patient TNE suspectée TEMP Se 2/5=40% TEMP Sp 8/9=89% TDM Se 3/5=60% TDM Sp 8/9=89%
	Stadification initiale n=36  Suivi thérapeutique n=35	PET	<sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC (n=33)  <sup>111</sup> In-DOTA-TOC et <sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC (n=18)	TEMP, TDM	Histologie, imagerie, suivi clinique	Stadification initiale Se 32/33=97% Sp %=75%  Suivi thérapeutique Se 33/34=97% Sp 1/1=100%	Stadification initiale TEMP Se 14/33=42% TEMP Sp 3/22=14% TDM Se 16/33=48% TDM Sp 3/5=16%  Suivi thérapeutique TEMP Se 21/34=62% TEMP Sp 1/1=100% TDM Se 22/32=69% TDM Sp 1/3=33%
						Au total TEMP Se 37/71=52% TEMP Sp 12/13=92% TDM Se 41/67=61% TDM Sp 12/17=71%	

<sup>12</sup> Gabriel, M, Decristoforo C, Kendler D, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007; 48: 508-18.

Etude	Nombre de patients Maladie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur : Technique d'imagerie	Etaon de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du comparateur	Critère principal d'évaluation / Performance du comparateur
Lee et al. 2015 <sup>13</sup>	N=13 TNE	TEP/TDM	<sup>111</sup> In- pentétréotide	TEMP/TDM	Histologie (9/13), biologie (4/13)	Taux de détection au niveau des lésions de TNE 35 lésions détectées Rapport tumeur/non-tumeur 99,9±84,3 P<0,001 (vs comparateur) Corrélation avec le comparateur r=0,692 p=0,01	Taux de détection au niveau des lésions de TNE 19 lésions détectées Rapport tumeur/non- tumeur 71,1±114,9

<sup>13</sup> Lee I, Paeng JC, Lee SJ, et al. Comparison of Diagnostic Sensitivity and Quantitative Indices Between (<sup>68</sup>)Ga-DOTATOC PET/CT and (<sup>99m</sup>Tc)In-Pentetreotide SPECT/CT in Neuroendocrine Tumors: a Preliminary Report. Nucl Med Mol Imaging 2015; 49: 284-90.

**Tableau 2 : Résultats des études comparatives des performances diagnostiques de <sup>68</sup>Ga-édotrétotide versus celles de l'imagerie morphologique avec étalon de vérité**

Etude	Nombre de patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotrétotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du <sup>68</sup> Ga- édotrétotide	Critère principal d'évaluation / Performance du comparateur
<b>Gabriel et al. 2009<sup>14</sup></b>	N=46 TNE avancées avant radiothérapie vectorisée	TEP	TDM	TDM	Critères RECIST	Résultats concordants des deux méthodes pour 32 patients (70%). Pour les 14 autres patients (30%), les résultats étaient non concordants, avec une progression de la maladie pour 9 patients et une rémission pour 5 patients. <sup>68</sup> Ga-édotrétotide a détecté correctement les lésions de 10 patients (21,7%) dont 5 patients avec progression de la maladie. La tomodensitométrie a permis la détection correcte de lésion, que le <sup>68</sup> Ga-édotrétotide n'avait pas détectée, pour 4 patients.	
<b>Putzer et al. 2009<sup>15</sup></b> <b>Etude rétrospective</b>	N=51 TNE GEP avec métastase osseuse, n=35 TNE pulmonaire, n=5 TNE d'origine inconnue, n=10 Autre, n=1	TEP	TDM	TDM	Imagerie, suivi clinique	Se et Sp de la détection des lésions de TNE Au niveau du patient Se 37/38=97% Sp 12/13=92%	Se et Sp de la détection des lésions de TNE Au niveau du patient Se 22/38=58% Sp 13/13=100%

<sup>14</sup> Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1427-34.

<sup>15</sup> Putzer D, Gabriel M, Henninger B, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1214-21.

Etude	Nombre de patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga-étoétréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Étalon de Vérité	Critère principal d'évaluation / <sup>68</sup> Ga-étoétréotide	Critère principal d'évaluation/ Performance du comparateur
<b>Friling et al. 2010</b> <sup>16</sup>	N=52 TNE GEP n=49				Impact diagnostic et/ou impact sur la prise en charge du patient	Taux de détection des lésions de TNE au niveau du patient 52/52=100% Localisation de la tumeur primitive en cas de TNE d'origine inconnue 3/4=75% <sup>68</sup> Ga étoétréotide a identifié des lésions additionnelles chez 22/33=67% des patients avec des métastases hépatiques confirmées par TDM et/ou IRM	Taux de détection des lésions de TNE au niveau du patient 52/52=100% Localisation de la tumeur primitive en cas de TNE d'origine inconnue 0/4=0%
	TNE d'origine inconnue n=1 TNE pulmonaire n=2	TEP/TDM	TDM, IRM	TDM, IRM		<sup>68</sup> Ga étoétréotide a confirmé des lésions à distance chez 7/15=47% des patients prévus pour la transplantation hépatique Impact diagnostique et/ou impact sur la prise en charge du patient 31/52=59,6%	Impact diagnostique et/ou impact sur la prise en charge du patient 0/52=0%

<sup>16</sup> Friling, A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. Ann Surg 2010; 252: 850-6.

Etude	Nombre de patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga-édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etaion de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du <sup>68</sup> Ga-édotréotide	Critère principal d'évaluation/ Performance du comparateur
<b>Versari et al. 2010</b> <sup>17</sup>	N=19 13 TNE GEP 6 autres TNE	TEP/TDM	EUS, TDM multi-barrette	EUS 19/19, TDM multi-barrette 16/19	Histologie (2 lésions) Cyrtologie (23 lésions) Imagerie, suivi clinique	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau du patient EUS Se 13/13=100% EUS Sp 6/6=100% TDM Se 10/11=91% TDM Sp 5/5=100%	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau du patient EUS Se 13/13=100% EUS Sp 6/6=100% TDM Se 10/11=91% TDM Sp 5/5=100%
<b>Kumar et al. 2011</b> <sup>18</sup>	N=20 TNE pancréatiques	TEP/TDM	TDM avec injection du produit de contraste FDG (n=8)	TDM avec injection du produit de contraste PET/CT	Histologie imagerie, suivi	Au niveau de la lésion Se 20/23=87% (10/11=91% pour des lésions <2cm)	Au niveau de la lésion EUS Se 22/23=96% (10/11=91% pour des lésions <2cm) TDM Se 13/18=72% (5/10=50% pour des lésions <2cm)

<sup>17</sup> Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. Clin Nucl Med 2010; 35: 321-8.

<sup>18</sup> Kumar, R, Sharma P, Garg P, et al. Role of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol 2011; 21: 2408-16.

Etude	Nombre de patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotrétotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etaion de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du édotrétotide <sup>68</sup> Ga-	Critère principal d'évaluation/ Performance du comparateur
<b>Ruf et al. 2011<sup>19</sup></b>	N=51 (510 lésions) TNE GEP n=33 TNE pulmonaires n=4	TEP/TDM	TDM tri- phasique	TDM tri- phasique	Histologie, imagerie, suivi	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau du patient Se 32/39=82% Sp 8/12=67% Au niveau de la lésion Se 258/354=72,8% Sp 152/156=97,4%	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau du patient Se 33/39=84,6% Sp 6/12=50% Au niveau de la lésion Se 273/354=77,1% Sp 133/156=85,3%
<b>Etude rétrospective</b>	TNE d'origine inconnue n=14						
<b>Froeling et al. 2012<sup>20</sup></b>	N=28 examens chez 21 patients TNE (MEN1) n=19 MEN 2a ou 2b n=2	TEP/TDM	TDM avec injection de produit de contraste	TDM avec injection de produit de contraste	Histologie, imagerie, suivi	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau de la lésion (au total) Se =91,7% Sp =93,5% TEP/TDM sans produit de contraste Se =95,5% Sp =90,5% TEP/TDM avec produit de contraste Se =89,2% Sp =100%	Se et Sp de la détection des lésions de TNE  Au niveau de la lésion (au total) Se =43,3% Sp =61,3% TEP/TDM sans produit de contraste Se =21,7% Sp =42,9% TDM avec le produit de contraste Se =56,8% Sp =100%
<b>Etude rétrospective</b>							

<sup>19</sup> Ruf, J, Schiefer J, Furth C, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. J Nucl Med 2011; 52: 697-704.

<sup>20</sup> Froeling, V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. Ann Nucl Med 2012; 26: 738-43.

Etude	Nombre de patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Critère principal d'évaluation / Performance du <sup>68</sup> Ga- édotréotide	Critère principal d'évaluation/ Performance du comparateur
Schraml et al. 2013 <sup>21</sup>	N=51 TNE métastatique	TEP/TDM	IRM du corps entier, TDM multiphasique	IRM du corps entier, TDM multiphasique	Histologie, imagerie, suivi	Taux de détection des lésions de TNE  Au niveau du patient (au total) 51/51=100% Au niveau de la lésion (au total) 545/593=92%	Taux de détection des lésions de TNE  Au niveau du patient (au total) 51/51=100% Au niveau de la lésion (au total) 540/593=91%
Prasad et al. 2016 <sup>22</sup> Etude rétrospective	N=13 hypoglycémie pancréatogénique suspectée ou prouvée	TEP/TDM	TDM	TDM avec injection de produit de contraste	Histologie, suivi clinique	Taux de détection d'une anomalie pancréatique focale 14/16 lésions = 87% Valeur prédictive positive : 93,3%	

<sup>21</sup> Schraml C, Schwenzler NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging* 2013; 13: 63-72.

<sup>22</sup> Prasad, V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, et al. Role of Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016.

**Tableau 3 : Résultats des études comparatives des performances diagnostiques de <sup>68</sup>Ga-édotrétotide et du FDG ou de la FDOPA avec étalon de vérité**

Etude	Nombre des patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga-édotrétotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Performance du <sup>68</sup> Ga-édotrétotide	Performance du comparateur
<b>Koukouraki et al. 2006<sup>23</sup></b>	N=15 patients (63 lésions) TNE GEP : n=6 TNE d'origine inconnue : n=3 NEM1 : n=1	TEP	FDG	TEP	Histologie, imagerie, suivi clinique	Taux de détection des lésions des TNE au niveau du patient 15/15=100%	Taux de détection des lésions de TNE
<b>Etude pharmacocinétique</b>	TNE thoracique : n=3 Paragangliome : n=1 Cancer médullaire de la thyroïde : n=1	TEP	FDG	TEP		Résultats discordants entre <sup>68</sup> Ga-édotrétotide et le comparateur pour 6/15 patients au niveau de la lésion 57/63=92%	au niveau de la lésion 43/63=68,2%

<sup>23</sup> Koukouraki, S, Strauss LG, Georgoulas V, et al. Comparison of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and [<sup>18</sup>F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 1115-22.

Etude	Nombre des patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Performance du <sup>68</sup> Ga- édotréotide	Performance du comparateur
<b>Kumar et al. 2009<sup>24</sup></b>	N=7 Caractérisation de masse pulmonaire	TEP/TDM	FDG	TEP/TDM	Histologie	Fréquence des vrais et des faux résultats Résultat vrai positif 3/3=100% des carcinoïdes pulmonaires (2 typiques, 1 atypique) La fixation a été plus intense qu'avec FDG  Faux positif en cas du carcinome synovial  Résultat négatif en cas de lésion inflammatoire, du carcinome mucoépidermoïde et de l'hamartome	Fréquence des vrais et des faux résultats  Résultat positif dans tous les cas sauf hamartome

<sup>24</sup> Kumar, A, Jindal T, Dutta R, et al. Functional imaging in differentiating bronchial masses: an initial experience with a combination of (18)F-FDG PET-CT scan and (68)Ga DOTATOC PET-CT scan. Ann Nucl Med 2009; 23: 745-51.

Etude	Nombre des patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga- édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Performance du <sup>68</sup> Ga- édotréotide	Performance du comparateur
<p><b>Jindal et al. 2011</b><sup>25</sup></p> <p><b>Etude rétrospective</b></p>	<p>N=20</p> <p>TNE pulmonaire</p>	TEP/TDM	FDG	TEP/TDM	Histologie	<p>Taux de détection des TNE</p> <p>14/20=70%</p> <p>Taux de détection de carcinoïde pulmonaire typique</p> <p>13/13=100%</p> <p>Taux de détection de carcinoïde pulmonaire atypique</p> <p>6/7=85,7%</p>	<p>Taux de détection des TNE</p> <p>14/20=70%</p> <p>Taux de détection de carcinoïde pulmonaire typique</p> <p>7/13=53,85%</p> <p>Taux de détection de carcinoïde pulmonaire atypique</p> <p>7/7=100%</p>
<p><b>Venkitaraman et al. 2014</b><sup>26</sup></p>	<p>N=34</p> <p>TNE pulmonaire</p>	TEP/TDM	FDG	TEP/TDM	Histologie	<p>Au niveau du patient (au total)</p> <p>Se 25/26=96%</p> <p>Sp 6/6=100%</p> <p>Carcinoïde typique</p> <p>21/21=100%</p> <p>Carcinoïde atypique</p> <p>4/8=80%</p>	<p>Au niveau du patient (au total)</p> <p>Se 18/26=69%</p> <p>Sp 1/9=11%</p> <p>Carcinoïde typique</p> <p>13/21=62%</p> <p>Carcinoïde atypique</p> <p>5/5=100%</p>

<sup>25</sup> Jindal, T, Kumar A, Venkitaraman B, et al. Evaluation of the role of [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT and [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC-PET/CT in differentiating typical and atypical pulmonary carcinoids. *Cancer Imaging* 2011; 11: 70-5

<sup>26</sup> Venkitaraman, B, Karunanithi S, Kumar A, et al. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 : 856-64.

Etude	Nombre des patients Pathologie étudiée	<sup>68</sup> Ga-édotréotide: Technique d'imagerie	Comparateur	Comparateur: Technique d'imagerie	Etalon de vérité	Performance du <sup>68</sup> Ga-édotréotide	Performance du comparateur
<b>Putzer et al. 2010</b> <sup>27</sup>	N=15 TNE avant radiothérapie vectorisée	TEP	FDOPA	TDM (n=13)	Imagerie, suivi clinique	Taux de détection des lésions de TNE Au niveau du patient 7/11=64% Au niveau de la lésion : 208 détectées	Taux de détection des lésions de TNE Au niveau du patient 7/11=64% Au niveau de la lésion : 86 détectées avec FDOPA et 124 avec TDM

TNE: tumeur neuroendocrine, TEP: tomographie par émission monophotonique, TEP: tomographie par émission de positons, TEP/TDM: tomographie par émission de positons couplée avec tomodensitométrie, TNE GEP: tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique, Se: sensibilité, Sp: spécificité, TDM: tomodensitométrie, TEMP/TDM: tomographie par émission monophotonique couplée avec tomodensitométrie, EUS: écho endoscopie (endoscopic ultrasound), FDG: fludésoxyglucose (<sup>18</sup>F), FDOPA: 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dihydroxyphenylalanine (ou 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-DOPA). IRM : imagerie par résonance magnétique

<sup>27</sup> Putzer, D, Gabriel M, Kandler D, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide and <sup>18</sup>F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine 2010; 54: 68-75.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté pour le <sup>68</sup>Ga-édotréotide dans la littérature.

### 8.2.2 Données issues du PGR

Les principaux risques potentiels suivis en routine dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM sont l'hypersensibilité et l'exposition aux radiations ionisantes. Il n'y a aucun risque important identifié.

### 8.2.3 Données issues du RCP

« L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Comme la dose efficace est de 4,5 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 200 MBq est administré, la probabilité de survenue de ces événements indésirables est faible. »

### 8.2.4 Données issues d'autres sources

A ce jour il n'y a pas de données d'utilisation pour SOMAKIT TOC.

Pour information, dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique pour l'ATU nominative de IASOTOC, 203 patients ont bénéficié de la TEP au DOTA-TOC 50 microgrammes marqué au gallium-68. Aucun événement indésirable grave ou non grave lié à l'administration du <sup>68</sup>Ga-édotréotide n'a été rapporté lors de cette utilisation.

## 08.3 Données d'utilisation

A ce jour il n'y a pas de données d'utilisation pour SOMAKIT TOC.

Dans le cadre de l'ATU nominative pour IASOTOC, le <sup>68</sup>Ga-édotréotide a été utilisé dans les situations suivantes :

En cas de tumeur neuroendocrine suspectée :

- diagnostic et détection topographique d'une tumeur neuroendocrine fortement suspectée (aspect radiologique d'une lésion évocateur d'une lésion neuroendocrine et/ou biologie montrant de façon non ambiguë l'hyperproduction d'une hormone ou d'un marqueur correspondant à une pathologie neuroendocrine).

En cas de tumeur neuroendocrine connue :

- bilan d'extension initial,
- recherche de la localisation primitive, en cas de localisation secondaire de nature neuroendocrine,
- bilan d'extension d'une récurrence connue,
- recherche d'une récurrence occulte ou suspicion de récurrence diagnostiquée cliniquement ou sur un autre examen.

## 08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni des études comparatives versus étalon de vérité, pour étayer les performances diagnostiques de SOMAKIT TOC dans les tumeurs neuroendocrines. Ces études ont porté sur la détection, la stadification ou le suivi thérapeutique de TNE gastro-entéro-pancréatique ou pulmonaire.

Les études comparatives versus pentétréotide sont au nombre de 5 dont 4 ont porté sur de faibles effectifs (de 4 à 27 patients). Une étude a porté sur 84 patients ayant reçu du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide dans le cadre d'une TNE suspectée (n=13), d'une stadification (n=36), ou d'un suivi thérapeutique (n=35). Le comparateur était le pentétréotide seul pour 33 patients, <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC pour 33 patients et <sup>111</sup>In-DOTA-TOC et <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC pour 18 patients. Les résultats semblent en faveur de SOMAKIT TOC avec : Se 97%, Sp 92% ; pour les comparateurs TEMP : Se 52%, Sp 92% ; TDM : Se 61%, Sp 71%. L'hétérogénéité des comparateurs dans les études et les effectifs réduits de chaque groupe limitent la portée des résultats observés.

Neuf études ont comparé SOMAKIT TOC à l'imagerie morphologique, dont 4 études rétrospectives. Une seule étude a comparé SOMAKIT TOC à la F-DOPA, mais sur un faible effectif (15 patients) avec TNE avant radiothérapie vectorisée.

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

Compte tenu :

- des données bibliographiques de faible niveau de preuve disponibles avec le <sup>68</sup>Ga-édotrétotide (communes aux spécialités IASOTOC et SOMAKIT TOC), ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quand à un éventuel avantage diagnostique du <sup>68</sup>Ga-édotrétotide par rapport à ses comparateurs,
- du radiomarquage réalisé dans le service de médecine nucléaire,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie ou sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des TNE,

SOMAKIT TOC n'apporte pas de réponse au besoin non couvert identifié.

## 08.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'études en cours ou à venir.

## 09 PLACE DANS LA STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

---

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Le diagnostic des TNE inclut des explorations sur 4 plans : des examens morphologiques (imagerie), une analyse anatomopathologique, des examens biologiques et la recherche de prédisposition génétique.

Tous les dossiers de malades atteints de TNE doivent être discutés en RCP régionale, dans le cadre du réseau national spécifique aux TNE, RENATEN<sup>28</sup>, labellisé par l'InCA<sup>3</sup>.

Les examens d'imagerie (TDM, IRM, TEP, échocardiographie, scintigraphie) ont pour objectif de détecter et localiser les TNE-GEP et de suivre l'évolution des tumeurs. Les données d'imagerie sont primordiales pour prendre les décisions thérapeutiques adaptées.

Les examens TDM ou IRM sont réalisés systématiquement.

L'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine, qu'il s'agisse de scintigraphie (après administration de TEKTROTYD ou OCTREOSCAN) ou de TEP (après administration de SOMAKIT TOC ou IASOTOC), est l'examen diagnostique de 1<sup>ère</sup> intention des TNE gastro-entéro-

---

<sup>28</sup>Réseau national de référence clinique pour les Tumeurs neuroendocrines malignes sporadiques et héréditaires

pancréatiques bien différenciées. Si nécessaire, une imagerie au FDG ou avec des analogues de la DOPA peut être réalisé pour compléter le diagnostic.

Dans le suivi des TNE, l'ESMO recommande l'utilisation de l'imagerie basée sur les récepteurs à la somatostatine tandis que le NCCN ne le recommande pas<sup>4,5</sup>.

#### **Place de SOMAKIT TOC dans la stratégie diagnostique :**

La TEP après administration de SOMAKIT TOC est un examen de 1<sup>ère</sup> intention dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques suspectées ou connues dans le cadre du bilan initial (bilan d'extension).

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► Le caractère de gravité des affections est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les maladies recherchées par la TEP au gallium (<sup>68</sup>Ga) édotréotide sont des maladies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant profondément la qualité de vie.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe d'autres examens d'imagerie et d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

► Parmi les examens diagnostiques disponibles, la TEP à SOMAKIT TOC a une place dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques suspectées ou connues sans possibilité de le hiérarchiser vis-à-vis des autres imageries basées sur les récepteurs à la somatostatine (cf. paragraphe 09).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration robuste d'un gain de performance diagnostique de la TEP à SOMAKIT TOC par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ou aux examens conventionnels d'imagerie, il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle,
- de la transposabilité des données expérimentales en situation réelle liée à la disponibilité de la technique nécessaire au marquage par le gallium 68,
- de l'absence d'impact direct ou indirect démontré de SOMAKIT TOC sur la mortalité, la morbidité, le handicap, la qualité de vie des patients atteints de tumeurs neuroendocrines,
- de l'absence de données identifiées sur l'impact éventuel de SOMAKIT TOC sur l'organisation du système de soins,
- du niveau de preuve insuffisant pour conclure sur l'intérêt de SOMAKIT TOC dans la couverture du besoin identifié,

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

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SOMAKIT TOC est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des performances diagnostiques de la TEP avec SOMAKIT TOC,
- mais de l'absence de démonstration probante d'un éventuel avantage en termes de performance diagnostique de SOMAKIT TOC par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents,
- et de l'absence de résultat probant sur son éventuel impact sur l'organisation du système de soins en termes d'optimisation de la prise en charge thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines,

**SOMAKIT TOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au paragraphe 06.**

## 010.3 Population cible

L'incidence des tumeurs neuroendocrines est d'environ 5,25/100 000<sup>4</sup>, soit environ 3 500 nouveaux cas par an en France. Bien qu'ayant un taux d'incidence faible, les TNE sont des tumeurs fréquentes en termes de prévalence du fait de leur relative longue survie (survie globale de 40% à 10 ans), et sont le 2<sup>ème</sup> cancer le plus prévalent après le cancer colorectal<sup>2</sup>. La prévalence est estimée à 35/100 000<sup>4</sup>, soit 23 310 patients. L'évolution des TNE est lente, aussi une réévaluation de l'extension de la maladie par l'imagerie fonctionnelle de l'expression des récepteurs de la somatostatine est indiquée tous les 2-3 ans pour chaque patient. Cela correspondrait à un nombre théorique d'examen d'environ 7 770 – 11 655 par an (en moyenne 9 713).

Selon avis d'expert, la population cible serait d'environ 5 000 examens par an.

### Estimation

La population cible devrait être d'environ 5 000 examens par an.







AAA-NP-FFR-0018-20 – Novembre 2024