

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ (CNEDIMTS)
ET
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (CT)

Mercredi 5 février 2020

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de services, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

La séance, présidée par M^{me} Le Guludec, est ouverte à 13 heures 48.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Messieurs Mesdames bonjour.

Nous allons commencer rapidement la séance. Nous avons un programme chargé et des contraintes horaires derrière.

Nous allons démarrer rapidement, si vous le voulez bien.

M. le P^r NIAUDET.- Madame la Présidente, avant de commencer, je peux vous faire une requête au nom d'un certain nombre de membres de notre commission. Ce serait d'avoir un accès aux revues médicales dans la mesure où un certain nombre d'entre nous n'y ont pas accès dans leur pratique quotidienne. Dans l'évaluation des dossiers, c'est extrêmement important d'avoir accès à ces revues.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Sur le principe, je suis totalement d'accord. Sur le plan pratique, je vais vérifier comment c'est faisable. Sur le principe, cela me semble une requête tout à fait raisonnable.

Nous n'avons pas de quorum CNEDiMTS. Nous vérifions. Je rappelle que le quorum est de 15 de chaque côté. Il y a 12 membres de la CNEDiMTS. Je rappelle que les membres de la CT sont privilégiés. Je m'en excuse auprès de la CNEDiMTS. Ce n'était pas possible autrement, ne serait-ce qu'en termes de calendrier. Sur le total, nous équilibrerons.

M^{me} ADENOT.- Nous avons Philippe Amabile. Nous avons le quorum.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous sommes 16 d'un côté et 20 de l'autre. Le minimum étant 15 pour chaque commission, nous pouvons commencer à travailler.

C'est une intercommission des membres de la Commission de la Transparence et de la CNEDiMTS sous ma présidence. Nous allons examiner deux produits aujourd'hui : d'une part, la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités du médicament ESTROTEP et d'autre part, celle de SPHEROX.

Je vous rappelle l'importance du quorum et l'importance que vous restiez toute la séance, s'il vous plaît, de façon à conserver le même nombre de votants et de votes. Si jamais vous deviez partir avant la fin, je vous invite à en informer le secrétariat de l'intercommission, Elisabeth Gattuli, et émarger la feuille de présence.

Pour les deux dossiers, les chefs de projet du SEM, comme il s'agit de deux médicaments, vont présenter le dossier. Nous auditionnerons les experts extérieurs sollicités et les rapporteurs internes, nous débattons, nous procéderons au vote.

Comme vous le savez, s'il y a une disparité entre le nombre de votants de chaque côté, un des deux présidents de séance tirera au vote les membres qui ne seront pas appelés à voter.

Par ailleurs, pour cette séance, aucun des membres présents n'a déclaré de lien d'intérêt avec les dossiers présentés. Vous ne pouvez prendre ni aux débats ni au vote, si vous avez un intérêt direct ou indirect avec un des dossiers présentés aujourd'hui. Est-ce que, depuis l'examen de votre dernière DPI, vous auriez par hasard contracté un lien susceptible de créer un conflit d'intérêts à l'occasion d'un examen d'un des deux dossiers inscrit à l'ordre du jour ?

(Réponse négative)

Je vous rappelle que la séance est enregistrée et fait l'objet d'une transcription intégrale.

1. ESTROTEP – Réévaluation SMR et ASMR

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- C'est un médicament à visée diagnostique. [REDACTED] présente le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous faisons entrer l'expert après ma présentation ou avant ?

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Je pense que nous pouvons le faire entrer avant.

Si vous pouvez faire entrer le professeur Elif Hnidie.

(L'expert entre en séance.)

Nous commençons par la présentation du dossier par [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- En effet, il s'agit de la réévaluation du médicament ESTROTEP, du fluoroestradiol.

Je vous présente l'ordre du jour. Nous allons voir le champ d'évaluation de la spécialité, le contexte réglementaire, le contexte de la réévaluation, le besoin médical et les comparateurs existants, puis les données fournies (un rappel des données du 1^{er} juillet 2017, les nouvelles données et les informations de tolérance) et les revendications du laboratoire.

Pour l'évaluation, c'est un médicament radiopharmaceutique. Le laboratoire demande une inscription aux collectivités et l'administration d'ESTROTEP est associée à un acte : une tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons.

L'indication, c'est la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs oestrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des œstrogènes.

Ce produit a obtenu une AMM conditionnelle en juillet 2016 et le laboratoire est tenu de réaliser une étude pour évaluer l'impact de la TEP au fluoroestradiol sur la prise en charge. Il y a des échanges en cours entre le laboratoire et l'ANSM pour la finalisation de ce protocole.

Il s'agit d'une réévaluation, puisque le laboratoire avait fait une première demande en 2017. La Commission de la Transparence avait rendu un SMR insuffisant justifié notamment par un rapport efficacité/effet indésirable insuffisant étant donné le manque de données démonstratives et l'existence d'alternatives diagnostiques, notamment l'histopathologie sur prélèvement biopsique.

Sur le besoin médical, le cancer du sein en France représente 58 000 nouveaux cas pour l'année 2018. Deux tiers des patientes expriment des récepteurs œstrogéniques et entre 20 et 40 % deviennent métastatiques. Au niveau métastatique, la stratégie thérapeutique est fonction de plusieurs paramètres : les caractéristiques histologiques de la tumeur, les traitements préalables reçus, le site de localisation des métastases, le délai avant rechute et ce qui nous intéresse, ce sont les facteurs prédictifs de réponse au traitement et notamment l'expression des récepteurs aux œstrogènes.

Aujourd'hui, l'examen anatomopathologique après prélèvement biopsique est le seul comparateur cliniquement pertinent pour caractériser les lésions métastatiques concernant l'expression ou non de récepteurs aux œstrogènes. Nous avons un besoin qui persiste à disposer de nouveaux moyens diagnostiques aussi performants et moins invasifs. Le besoin médical a été caractérisé comme partiellement couvert.

Ici, c'est simplement pour rappeler les performances diagnostiques. Cette slide existe et je pourrais y revenir si besoin au cours du développement des études.

Au niveau des données cliniques, nous avons eu un premier dépôt de données en 2017 qui concernait 12 études, une étude clinique de phase II, 10 études issues de la littérature et une revue de la littérature. Nous ferons un rappel succinct de ces données. 17 nouvelles études sont soumises pour le nouvel examen.

Pour les données déjà déposées en juillet du 2017, nous avons l'étude de phase II ESTROTEPREC, suggérant une sensibilité d'environ 84 %, une spécificité d'environ 98 %, une VPN (valeur prédictive négative) d'environ 73 % et une VPP (valeur prédictive positive) d'environ 52 %.

En ce qui concerne les nouvelles données déposées par le laboratoire, d'un point de vue méthodologique global, nous voulions vous alerter sur le fait que la plupart des études étaient non randomisées et monocentriques et que l'indication de l'AMM n'était pas parfaitement respectée puisque nous avons à la fois des patientes avec des cancers du sein primitifs et d'autres avec métastases.

Pour faire une sélection parmi l'ensemble des 17 études déposées par le laboratoire, nous avons proposé un arbitrage sur des critères méthodologiques. Il faut que ce soit une étude prospective avec plus de 20 patients avec l'un des trois objectifs suivants : soit la caractérisation des performances diagnostiques par rapport à une méthode de référence validée, soit la prédiction de la réponse au traitement, soit une recherche d'impact bien définie sur la prise en charge et l'évolution du patient.

En suivant cette méthodologie, nous avons retenu cinq études, une méta-analyse, une analyse groupée et trois études issues de la littérature.

La première étude est une méta-analyse non publiée réalisée par le laboratoire qui comprend 12 études avec au total 281 patients qui avaient permis d'obtenir des informations sur les performances diagnostiques de la TEP au fluoroestradiol. Dans cette méta-analyse, on avait 12 études au total, mais seulement sept qui se comparaient à l'immunohistochimie. On a une sensibilité médiane de 100 % et une spécificité médiane de 93 %.

Si nous nous intéressons aux six études où nous avons un ensemble de données disponibles à la fois pour les tumeurs primitives et les lésions métastatiques, on a une sensibilité groupée de 86 % et une spécificité groupée de 80 %.

Ensuite, nous avons l'analyse groupée d'Evangelista. Cela a suivi les recommandations PRISMA et QUADAS-2 pour la revue systématique de la littérature. Nous avons deux analyses, une première contenant neuf études qui s'intéressaient à la corrélation entre les résultats de la TEP au fluoroestradiol et l'immunohistochimie et une deuxième qui évaluait la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie.

La première analyse sur six études a permis de définir une sensibilité groupée de 82 % et une spécificité groupée de 95 %.

Concernant la deuxième analyse groupée, l'interprétation des courbes est impossible étant donné le faible nombre d'études et la forte hétérogénéité des résultats.

M. Hindie détaillera plus précisément un point sur cette étude.

L'étude de van Kruchten et al. était une étude observationnelle et prospective dans laquelle tous les patients recevaient un traitement par estradiol, quel que soit le statut RE initial. Il était prévu d'inclure 50 patients. Seulement 21 ont été inclus. On observe un bénéfice clinique pour 7 sur 19 patients avec maladie stabilisée sur 24 semaines. À partir des données, nous avons pu définir une valeur prédictive positive de 60 % et une valeur prédictive négative de 80 %.

Ces valeurs ont été calculées en utilisant l'évolution clinique du patient comme méthode de référence et non pas l'immunohistochimie.

Ensuite, nous avons l'étude de Chae, 2019, étude de cohorte prospective évaluant la sensibilité et la spécificité en critère de jugement principal. On avait 93 patientes incluses. Les résultats sur le critère de jugement principal sont les suivants : une spécificité de 100 % et une sensibilité de 88 %. On a également une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 77,6 %.

Enfin, la dernière étude retenue est l'étude de Sun, étude monocentrique et prospective dans laquelle nous avons évalué la valeur ajoutée de l'imagerie des métastases au fluoroestradiol dans la décision de traitement. Il était prévu un suivi clinique des patients pendant six mois, mais dans l'étude, nous n'avons pas les résultats sur l'évolution à six mois. Dans le groupe d'intérêt (le sous-

groupe 3 de l'étude), nous avons 27 patientes pour lesquelles aucune biopsie n'a pu être réalisée en raison de lésions inaccessibles ou de comorbidité du patient. On a observé un changement de traitement de 16 patients sur les 33 inclus après la réalisation de la TEP.

La concordance entre la TEP au fluoroestradiol et celle au fluorodésoxyglucose n'est pas présentée dans l'étude. Malheureusement, nous n'avons pas les traitements préalables mentionnés pour les patients et nous ne savons pas quels sont les groupes de patients qui ont changé de traitement.

Sur la tolérance, il n'y a pas de signal de tolérance particulier pour le produit. Vous avez ici les informations du plan de gestion du risque et du résumé des caractéristiques du produit.

Les revendications du laboratoire, il positionne son SMR dans une sous-population de l'AMM, uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique et en situation d'échec d'une hormonothérapie associée à un anti-CDK.

L'ASMR revendiqué est de niveau V. Il ne revendique pas d'ISP.

J'ai terminé pour ma présentation. Je peux laisser la parole aux experts.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente. - Le Professeur Hindie pour la suite.

M. le P^r HINDIE. - Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs, chers collègues, d'abord, merci pour votre confiance de demander un avis sur le radiopharmaceutique et diagnostic F18 fluoroestradiol, ESTROTEP.

C'est un radiopharmaceutique analogue de l'estradiol, marqué au fluor 18, dont l'affinité au récepteur ER alfa est quasiment similaire à celle de l'estradiol. Il est marqué au fluor 18, a une demi-vie de 110 minutes et qu'il se désintégrant émet des positons et deux photons de 511 keV permettant l'imagerie en tomographie par émission de positons. Vous connaissez bien l'imagerie par tomographie de positons avec le 18F-FDG.

Voilà à quoi ressemble l'imagerie du fluoroestradiol chez une patiente métastatique. On voit ici les métastases osseuses, les métastases ganglionnaires et les métastases hépatiques.

J'en profite pour rappeler que l'estradiol a un métabolisme hépatique. Il est excrété dans l'élimination biliaire. On le retrouve dans l'intestin avec un cycle entéro-hépatique.

Cela veut dire que nous avons des images avec une physiologie qui nécessite un repérage anatomique, d'où l'importance du parc TDM français qui ne comporte exclusivement que des imageurs TEP hybrides, permettant de repérer les fixations aux vertèbres envahies de manière précise et de distinguer ce qui est la fixation physiologique intestinale.

L'imagerie permet aussi la quantification à travers l'indice appelé SUV. Pour simplifier, si un médicament est distribué de manière homogène et non éliminée, nous nous attendons à un SUV 1 dans tous les voxels de l'image.

Le produit a été signalé comme étant d'une excellente tolérance. Seul dans l'étude de Chae a été signalé 1 % de douleur au site d'injection. Pas d'autre signalement.

Il a un niveau d'irradiation très faible, comparable à celui du 18F-FDG, auquel s'ajoute l'irradiation liée à un scanner de repérage faible dose sans injection de produit de contraste.

Je soulignerais simplement quelques points importants pour la présentation. La mortalité par cancer du sein est essentiellement due à la maladie métastatique. Pour ces maladies métastatiques, 62 % sont initialement de phénotype ER+, exprimant le récepteur de l'œstrogène HER2-, donc ne surexprimant pas HER2.

C'est sur ce phénotype que porte la demande. La firme pharmaceutique ne demande pas d'approbation pour le sous-type de faible prépondérance qui exprime les récepteurs d'œstrogène mais aussi surexprime HER2, compte tenu sans doute de la complexité de traitement chez les patientes qui fait intervenir aussi un ciblage de HER2.

Les patientes ER+ HER2 métastatiques sont découvertes initialement ou lors de récurrence tardive qui peut survenir des années voire des décennies après. Si cette récurrence survient alors qu'elles sont sous traitement adjuvant hormonal, le pronostic est moins bon si elle survient dans les deux premières années.

Elles vont bénéficier, bien sûr, de différentes lignes d'hormonothérapie, de thérapies ciblées, éventuellement de chimiothérapie. Nous avons des inhibiteurs CDK 4/6 qui permettent une amélioration survie sans progression, lorsqu'ils sont associés à l'hormonothérapie en première ou deuxième ligne.

Pourquoi, l'éventuelle utilisation d'ESTROTEP ? Au fur et à mesure de l'hormonothérapie, adjuvante ou première/deuxième ligne, les patientes vont devenir petit à petit réfractaires. Nous aurons un basculement du statut ER+ vers un statut ER-, comme identifié dans la méta-analyse chez 24 % des patientes entre une biopsie métastatique et une biopsie initiale.

Il est donc recommandé d'avoir un peu l'information sur une lésion métastatique, mais cette biopsie n'est jamais aisée, parfois pénible et parfois dangereuse du fait de la localisation.

Il existe donc un réel besoin à disposer de moyens diagnostiques moins invasifs et pouvant offrir une vue d'ensemble des lésions métastatiques, car une biopsie unique n'est pas forcément le reflet de l'ensemble des lésions chez une patiente.

Pour savoir si l'imagerie diagnostique a les bonnes performances requises, il faut la comparer au gold standard, l'immunohistochimie. Pour ce gold standard, la positivité de ER+ est définie comme un marquage égal ou supérieur à 1 % des noyaux cellulaires.

Ici un exemple d'image. Vous voyez les patients dont le bilan d'extension en FDG montre des foyers. Tous ces foyers marquent en fluoroestradiol. La biopsie d'un site axillaire a montré que c'est une patiente avec préservation du récepteur.

Ici, au contraire, une patiente avec lésions métastatiques fixant le FDG, sans marquage FES, et une biopsie vertébrale a montré qu'il n'y avait pas d'expression du récepteur.

Une première méta-analyse en 2016 avait conclu à une sensibilité de 82 % et une spécificité de 95 % dans la prédiction de l'existence en immunohistochimie du marquage RE. Nous pouvons reprocher à la méta-analyse qu'elle a incluse des gold standards autres que IHC, les anciens binding HC que l'on faisait directement in vitro. D'où l'importance de la méta-analyse par le laboratoire, qui a défini les choses de manière très stricte, n'a pris que les études avec un gold standard actuel qui est l'IHC avec pourcentage supérieur ou égal à 1 %. À la demande de la FDA, ils ont demandé en plus une analyse en sous-groupe pour le groupe des patients avec métastase uniquement.

La méta-analyse conclut à une sensibilité de 86 % et une spécificité de 80 %. Pour le sous-groupe, 32 patientes avaient une métastase biopsiée. Il n'a pas été vu ni faux négatif ni faux positif, sur un groupe qui reste limité.

Il est important de noter que nous disposons maintenant d'études plus larges, prospectives, dont cette étude récente de Chae, financée par le Ministère de la santé coréen, portant sur 85 patientes et concluant à une sensibilité 76,6 %, c'est-à-dire parmi les 47 patientes avec IHC positif, 36 ont été reconnues par le fluoroestradiol. La spécificité était 100 %. Aucune des 38 patientes RE- n'avait un marquage en fluoroestradiol. L'exactitude du test est de 88 %.

L'étude va plus loin que les précédentes en étudiant la corrélation entre l'intensité de marquage en fluoroestradiol et l'intensité de marquage sur l'immunohistochimie. Cette corrélation est bonne, voire excellente, à 0,83. Si nous regardons les caractéristiques des patients FES+ avec IHC+ et les patientes positives en IHC mais qui ne marquaient pas en fluoroestradiol, les deux groupes sont très différents. Dans le groupe positif en FES, le marquage au niveau immunohistochimie est très important alors que seulement une patiente sur 11 avait un marquage significatif en immunohistochimie. Aucune des patients IHC+ FES- n'avait un marquage aux progestérone, qui est un facteur pronostique et prédictif très important.

Enfin, nous pouvons noter également qu'il n'y avait pas d'influence du taux d'estradiol circulant sur la sensibilité de l'examen FES.

Que conclure de cela ? Si une patiente a un examen FES+, on a quasiment la certitude que le marquage en oestrogène est important et qu'elle répondra probablement de manière importante au traitement. Mais on ne peut pas totalement considérer les patientes IHC+ et FES- comme de simples faux négatifs. Pourquoi ? Les recommandations actuelles de 2020 viennent de nuancer même le gold standard qui disait que 1 % de marquage égale positif. Aujourd'hui, il signale que toute patiente avec un marquage entre 1 et 10 % doit être notée « ER+ low » et il signifie de manière claire que pour ces patientes, nous n'avons pas la certitude de réponse. Donc la FES ne peut pas être confrontée à un gold standard qui n'est pas parfait.

Normalement, on ne prend pas en compte à cet abstract. C'est le seul que je présenterai. Il a été présenté à San Antonio en décembre 2018. C'est l'étude la plus large actuellement, donc je ne

peux pas en faire abstraction. Chez 178 patientes qui ont eu une biopsie métastatique, un examen 18F FES, et une analyse de cellules circulantes, on a une valeur prédictive négative de 82 %, une valeur prédictive positive de 91 %. Les auteurs concluent à l'importance de l'examen le statut RE de lésion métastatique. Ils informent que l'analyse des cellules tumorales circulantes n'est pas facile, car seule 54 des 78 patientes avaient des cellules circulantes identifiables.

Je vais plus vite sur la valeur prédictive d'ESTROTEP pour la réponse thérapeutique, car cela nécessite des études prospectives de longue durée.

L'analyse de Van Kruchten, la plus importante, avait synthétisé les quatre études principales publiées. Elle avait conclu que la valeur prédictive de la réponse était de 88 %, c'est-à-dire que pour des patientes sans marquage en FES, du fait de donner une nouvelle ligne thérapeutique, nous ne pouvons espérer que 12 % de réponse, ce qui est vraiment très faible.

À quoi ressemble l'imagerie ? Vous avez ici un examen 18 FDG avec des métastases multiples osseuses, l'ensemble fixé en fluoroestradiol, et la patiente est répondeuse sous traitement.

Contrairement à ici, la patiente a une métastase vertébrale visible en FDG. Elle ne capte pas le fluoroestradiol. Sous hormonothérapie, nous voyons une progression. Elle sera donc traitée en radiothérapie.

La méta-analyse de Evangelista s'est intéressée à cette partie de prédiction. Il est de mon devoir d'alerter sur le fait que la méta-analyse ne peut pas être incluse dans l'évaluation du dossier pour les raisons suivantes. Cette méta-analyse n'apporte par rapport à la précédente de Van Kruchten que l'ajout de deux nouvelles études, celle de Yang et celle Van Kruchten, mais l'interprétation des auteurs de cette méta-analyse des performances de ces nouvelles études est erronée. Ils vont donc affecter une sensibilité très faible et une spécificité nulle à l'examen. L'étude de Yang parle de la prédiction de la FES de prédire la réponse à la chimiothérapie. Quand une patiente capte en FES, nous nous attendons à une réponse à la chimiothérapie moins bonne. Ils ont comptabilisé cela comme si c'était de l'hormonothérapie.

La deuxième étude est avant et après introduction du fulvestrant qui est un dégradeur des récepteurs RE. L'étude a montré que quand il y a présence du récepteur et que, sous traitement, le récepteur baisse, c'est-à-dire qu'un deuxième examen fluoroestradiol montre la baisse du niveau d'estradiol, nous prédisons la réponse. Dans la méta-analyse, cela a été pris comme un niveau faible de captation et donc une mauvaise réponse.

Si je peux me permettre, que cette méta-analyse ne soit pas prise en compte, c'est la seule chose qui peut être pour moi importante dans cette analyse.

Je ne m'étends pas sur les nouvelles études. Celles qui concernent le cadre du laboratoire, comme les anti-CDK sont totalement récents, nous n'avons qu'une étude disponible en 2020 sur 30 patientes qui montre que quand le fluoroestradiol est homogène sur l'ensemble des sites métastatiques, la survie sans progression est de 73 semaines ; quand il est hétérogène, la survie sans progression est de 27 semaines, et quand il est absent, la survie sans progression est de 15

semaines. C'est une étude pilote de 30 patientes. Maintenant, il y a deux études multicentriques au niveau européen et aux États-Unis qui s'intéressent à la thématique.

Voilà à quoi ressemblent les images dans cette étude récente de Boers. Ici, il y a la patiente en 18 FDG avec les métastases axillaires ganglionnaires mais aussi osseuses. L'ensemble des métastases fixent le fluoroestradiol et la réponse est très bonne. Ici, une patiente qui fixe sur l'ensemble des métastases en FDG, mais uniquement sur quelques métastases en fluoroestradiol. Nous avons une progression sous traitement.

Le laboratoire a sollicité un ASMR dans une indication précise : l'échec d'une première ligne de traitement d'hormonothérapie associée à un anti-CDK. C'est une ligne thérapeutique maintenant très favorisée dans les recommandations. Elle me paraît tout à fait adaptée. Par contre, j'ai expliqué dans mon rapport que ce cadre est probablement trop étroit pour utilisation. Toutes les patientes ne supporteront pas les anti-CDK. Pour l'instant, certains cliniciens préfèrent les utiliser dans une deuxième ligne hormonale et pas dans la première. Il n'y a pas de raison de restreindre uniquement. Il suffit que la patiente ait déjà progressé sous une première ligne d'hormonothérapie.

La population cible est estimée à 5500 patientes. Cela me paraît raisonnable.

Pour conclure, je passe cette conclusion sur les points suivants : un changement de statut du récepteur d'environ 24 % ; la nécessité d'avoir donc une connaissance de ce statut avant d'envisager une nouvelle ligne hormonale ; la difficulté en pratique clinique d'obtenir une nouvelle biopsie chez des patientes au parcours déjà difficile et dont l'innocuité de ces biopsies n'est parfois pas simple ; les excellentes performances de l'examen vis-à-vis de la maladie métastatique ; la capacité d'offrir une appréciation globale sur l'ensemble du corps.

Ce radiopharmaceutique me semble s'inscrire dans une démarche de médecine de précision. Les instruments TEP sont disponibles sur l'ensemble du territoire. Il n'y a pas d'alternative diagnostique à cet examen, car si nous nous intéressons aux cellules circulantes, seules 30 % des patientes en présentent. De toute façon, cet examen n'est pas reconnu pour l'instant.

Je conclus que ESTROTEP offre un service médical et que la disponibilité pourrait améliorer le service médical de parcours de soin des patientes et contribuer à une médecine de précision. Je vous remercie.

M^{me} LE P^r LE GULUDEC, Présidente. - Merci.

Nous allons entendre les deux rapporteurs internes, le Professeur Dufour et le Professeur Gueyffier.

M. le P^r DUFOUR. - J'ai revu également le dossier. Je ne vais pas revenir sur les généralités déjà développées, sur lesquelles je suis d'accord.

Simplement une précision, l'évolution d'une tumeur RH+ vers une tumeur RH- existe mais n'est pas très fréquente. C'est autour de 20 % environ. En sens inverse, c'est encore beaucoup plus

rare, mais cela existe.

La stratégie thérapeutique, c'est de l'hormonothérapie. Elle est très bien précisée dans l'ensemble des référentiels. J'ai mis dans mon rapport le référentiel américain qui donne des stratégies en première, deuxième et troisième ligne avec une spécificité : dans les métastases viscérales, il y a une discussion sur l'indication de l'hormonothérapie. Dans les métastases viscérales qui sont menaçantes sur le plan du pronostic, il y a une préférence donnée d'emblée à la chimiothérapie dans ce cadre.

Le produit avait déjà été vu en Commission de la Transparence en juillet 2017. Il avait été octroyé alors un SMR insuffisant sur les différents arguments que j'ai reproduits. Les principaux, c'était la faiblesse méthodologique des données d'efficacité des données disponibles et l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ou l'organisation des soins, ainsi qu'une difficulté sur le positionnement de cet examen dans la stratégie thérapeutique.

Une nouvelle demande est déposée ce jour dans une indication plus restreinte, puisqu'il s'agit toujours de malades métastatiques mais en échec d'une hormonothérapie associant un anti-CDK 4 ou 6. Nous avons à nous positionner.

À l'appui de la deuxième demande, le laboratoire a apporté deux études dans le dossier : une étude observationnelle en vie réelle, étude de cas non publiée. Elle avait pour objectif d'étudier l'utilisation de la TEP FES en vie réelle, suite à l'obtention de l'AMM. Les patients étaient adressés au service d'imagerie pour préciser le statut hormonal de toutes lésions afin de mieux comprendre l'évolution de la maladie métastatique dans le cadre du contrôle de cette maladie.

Il y a 42 patientes incluses dans cette étude de vie réelle, âgées en moyenne de 60 ans. C'est le profil habituel. La majorité des patientes recrutées étaient des femmes. Le cancer du sein existe aussi chez l'homme. L'ensemble des patients était évalué par les examens FES TEP et le FDG également. Aucune analyse statistique sur ces patients n'a été réalisée.

Au terme de l'étude, il n'est rapporté que quatre cas. Il n'est pas précisé le nombre de cas évaluables à la date de l'analyse intermédiaire. Le niveau de preuve de cette étude est très faible, voire inexistant. Il rapporte rien au dossier en termes de preuve.

Il y a une méta-analyse faite à la demande du laboratoire, également non publiée, mais les méthodologistes reviendront sur cet aspect. Elle a inclus 12 études, 281 patients : 200 patients présentant des lésions exprimant les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et 81 patients avec des récepteurs négatifs. Les effectifs de chaque étude étaient faibles allant de 12 à 53. Dans 7 sur les 12, les effectifs étaient inférieurs à 20. Nous sommes toujours un peu surpris dans ces études du faible effectif des patients dans une tumeur qui est la plus fréquente en incidence, au niveau national, européen et nord-américain.

La sensibilité et la spécificité ont été rapportées. C'est correct. Puis a été rapportée la méta-analyse d'Evangelista. J'ai entendu les remarques, mais c'est celle qui est rapportée par le laboratoire. Elle étudiait la corrélation entre l'expression des récepteurs en immunohistochimie

et par cette technologie. La relation me semble correcte. L'autre élément était important, c'est la réponse à l'hormonothérapie. Elle va être la décision dans la stratégie thérapeutique ultérieure, si nous nous basons sur cet élément.

Cela dépend du seuil qui a été recommandé de 1,5 ou 2. Les résultats ne sont pas tout à fait les mêmes. Autant nous avons une bonne corrélation entre une FES- et l'absence de réponse, autant sur le plan d'une FES+ et de la réponse thérapeutique, ce n'est pas parfait. Cela pose des problèmes.

Dans les études, je n'ai pas retrouvé (il n'y a qu'une étude sur 20 patients) la situation qui est demandée par le laboratoire, en échec d'une hormonothérapie combinant avec un anti-CDK. Dans ce qui est rapporté dans toutes ces études, il n'y a aucune, sauf une étude sur 20 patients. Nous sommes gênés sur l'évaluation dans le cadre demandé par le laboratoire.

Il n'est pas noté d'événement indésirable grave. La tolérance au traitement est bonne. Il y a des recommandations lors de l'examen, mais cela n'a rien de très spécifique.

J'en conclus que la TEP au FES donne une bonne concordance avec les données in vitro. Par contre, sa valeur prédictive positive en réponse à l'hormonothérapie est plus faible. Ceci est probablement lié au fait que les mécanismes d'hormono-résistance sont complexes. Il peut y avoir des mutations au niveau du récepteur, mais vous pouvez également avoir des mutations sur les signaux qui arrivent en aval et qui ne sont pas vus par cette technologie, mais ce n'était pas le but de cette technologie.

L'intérêt, c'est de permettre une évaluation corps entier de l'expression des récepteurs au niveau des métastases sans devoir refaire une biopsie. Elle permet d'avoir une vision globale des récepteurs au niveau des différentes localisations. Cela peut poser quelques problèmes sur la stratégie ultérieure. Si vous avez un résultat « mixte », entre des lésions positives et négatives, il n'est pas recommandé de combiner chimiothérapie et hormonothérapie pour des raisons de mécanisme d'action, l'hormonothérapie étant cytostatique et la chimiothérapie ayant besoin des cellules en multiplication. Actuellement, il n'est pas recommandé d'associer les deux, il faut passer de l'un à l'autre mais on ne peut pas faire les deux en même temps.

Les études rapportées (cela a été dit lors de la première évaluation en 2017) sont de faible puissance. Les caractéristiques des patientes sont hétérogènes en termes de stade, de localisation, des traitements antérieurs pas toujours bien détaillés, et les effectifs sont faibles dans la majorité des études avec des écarts types importants.

Il n'y a aucune donnée comparative de PFS et de survie globale versus la stratégie sans l'utilisation de cet examen. Les études sont essentiellement des phases II ou des études comparatives ne posant pas clairement la question du bénéfice clinique de cette technologie.

La technique des biopsies liquides n'est pas validée. Elle apportera peut-être d'autres solutions, pour l'instant, elle ne peut pas être un élément comparatif.

Concernant la place dans la stratégie, quand les métastases sont synchrones, c'est-à-dire une présentation d'emblée métastatique, une biopsie est faite à titre diagnostique, donnant une réponse sur l'expression des récepteurs hormonaux à la fois aux œstrogènes et aux progestérones et en quantification de cette expression.

Au-delà de cinq ans, habituellement, nous avons des hormonothérapies qui ne sont pas très longues, mais en cas de métastase métachrone, survenant à distance du traitement adjuvant, je pense qu'il faut faire une biopsie. Le problème n'est pas de savoir l'expression des récepteurs hormonaux mais de s'assurer que c'est la même tumeur. Nous avons quelques surprises, surtout sur les localisations osseuses où ce n'est pas toujours possible, car le cancer du sein n'est pas le seul cancer donnant des métastases osseuses.

Autre problème, c'est les métastases viscérales qui ne sont pas une indication, surtout en deuxième ou en troisième ligne, d'hormonothérapie, mais plutôt une indication de chimiothérapie.

Cet examen serait utile en cas d'évolution discordante précoce entre le profil hormonal initial et la réponse thérapeutique à l'hormonothérapie et pourrait guider un geste biopsique sur les lésions qui sont inhabituelles.

Plus tardivement dans l'évolution, l'intérêt serait d'avoir un profil hormonal quand la biopsie n'est pas possible. Ce n'est pas fréquent, mais nous pourrions imaginer des situations où, pour des raisons techniques, pour des raisons de rapport avec des vaisseaux ou d'autres éléments, cette technique ne soit pas possible. Dans ce cas, cela peut être une aide. Ce n'est pas un élément tout à fait tangible, mais dans ce cas, cela pourrait être une aide. Se posera toujours le problème de savoir si c'est bien la même tumeur qui est évolutive. Nous avons une valeur prédictive positive faible. En conclusion, dans ces indications restreintes de biopsie impossible avec une rechute à distance, un SMR modéré et l'ASMR V seraient envisageables. Dans les autres situations, je ne vois pas un SMR suffisant.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci.

M. le P^r GUEYFFIER.- Bonjour, je suis cardiologue, pharmacologue et méthodologiste. Je ne peux pas avoir aujourd'hui l'idée de vous faire part d'une expérience en cancérologie mais purement un examen sur la méthodologie des données fournies par le laboratoire.

Je vais aller assez vite sur la méta-analyse d'Evangelista, attaquée sur le fait qu'ils avaient inclus des études qui ne répondaient pas à la question de l'intérêt de l'examen pour analyser la réponse au traitement hormonal puisqu'il s'agissait d'une réponse au traitement chimiothérapique.

Il y a d'autres aspects sur la méthode qui n'est pas indiquée et n'était pas maîtrisée par les auteurs, des problèmes de présentation avec des erreurs d'étiquetage d'axe dans les graphiques... Plusieurs problèmes sur cette méta-analyse rendent discutable le fait d'en tirer la moindre conclusion et la moindre conséquence.

Par contre, la méta-analyse proposée par le laboratoire a suivi les canaux de la référence de collaboration Cochrane et a priori a été faite dans les règles. À mon avis, elle renforce une impression que nous avons déjà que la capacité de l'examen TEP permet d'identifier de façon assez correcte des métastases avec une bonne correspondance au diagnostic de partage de récepteurs œstrogènes par les techniques immunohistochimiques.

Par contre, elle n'apporte rien pour ce qui est la prédiction de la réponse. Nous en restons, puisque la méta-analyse d'Evangelista n'est pas interprétable de ce point de vue et que la méta-analyse du laboratoire n'apporte pas d'information, à une prédiction de la réponse, qui est quand même l'élément essentiel, qui n'est pas plus documenté qu'il y a quelques années, en 2007, lors de l'avis précédent de la Commission.

Aujourd'hui, les données nouvelles ne sont pas malheureusement pertinentes par rapport à l'amélioration de la base d'une décision autre que celle donnée antérieurement. Nous aimerions beaucoup avoir (mais je te trouve optimiste) des éléments sur l'impact sur la mortalité, le confort de vie ou la prise en charge des patients. Nous sommes loin d'avoir ce type de données. Je ne sais pas quelles sont les discussions en cours avec l'ANSM pour l'étude d'impact, mais j'ai l'impression que nous sommes vraiment dans une situation, en termes de données factuelles sous-jacentes, très proche de celle ayant conduit à donner un SMR insuffisant.

Ensuite, il y a les cancérologues, qui ont une expérience de ces examens, sont tombés sur des cas ayant permis une meilleure prise en charge des patients. C'est probablement indéniable. Mais il est compliqué de se baser dessus pour prendre des décisions sur le service médical rendu.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci. Je signale qu'aucune association de patients n'a répondu à l'appel à contribution que nous avons lancé sur le site.

Je demande aux membres de la Commission de poser des questions aux experts et notamment au Professeur Hindie. S'il vous plaît, annoncez votre nom.

M. le P^r NIAUDET.- Patrick Niaudet.

Je voudrais une précision auprès de Patrick Dufour. Tu as signalé l'existence de patientes ayant des métastases à la fois ER+ et ER-. Cela pose un réel problème. Quelle est la validité de l'examen dans ces situations ? Quelle est aussi la certitude des données de l'immunohistochimie qui peut être positive alors que certaines des métastases sont négatives et, dans les approches thérapeutiques, tu as bien dit que ce sont des patientes qui posent de réels problèmes ?

M. le P^r DUFOUR.- L'hétérogénéité des tumeurs n'est pas spécifique au cancer du sein. Ça arrive dans les autres cancers. Il y a des clones qui évoluent, qui peuvent garder les profils initiaux ou changer. Le problème dans ce cadre-là, c'est de savoir la stratégie que nous allons prendre. On ne recommande pas d'associer hormonothérapie et chimiothérapie. Nous pourrions nous dire cela : nous gardons une certaine efficacité en essayant de gagner sur l'autre. Quand il y a une évolution en deuxième voire troisième ligne, la tendance est de passer plutôt sur la chimiothérapie.

Après, on sait que le taux de réponse diminue de moitié à chaque ligne d'hormonothérapie. Nous arrivons à quelque chose de relativement faible. Il faut conditionner le fait que sur des métastases viscérales, l'hormonothérapie n'est pas non plus une bonne indication.

Concernant la valeur de l'examen, je suis partisan de privilégier la biopsie, mais il y a des moments où ce n'est pas facile. Soit les patientes n'en veulent pas. C'est un long parcours. Il y a de la difficulté par rapport à cela. Mais techniquement, cela peut être difficile : si la lésion cible est à proximité d'un vaisseau important, à la surface hépatique ou au niveau pulmonaire, si la lésion n'est pas de taille suffisante, si le patient a une pathologie associée, ce n'est pas très évident. Des biopsies pulmonaires chez quelqu'un qui a un broncho-emphysème, ce n'est peut-être pas la meilleure idée. Il y a des circonstances (je peux le concevoir) où la biopsie est difficile ou impossible techniquement. Dans ce cas, cet examen peut être utile, s'il montre une persistance d'une forte expression des récepteurs hormonaux. Cela dépend de la ligne où on se situe. J'ai également une réserve : la demande est faite dans le cadre d'une résistance à une hormonothérapie associant des CDK. Nous n'avons pas d'étude là-dessus, sauf la petite étude présentée uniquement chez 20 patients.

M. le D^r BLONDON.- Si j'ai bien compris, il y a une fixation physiologique hépatique par les œstrogènes marqués, ce qui rend l'imagerie non interprétable au niveau du foie. Correct ?

M. le P^r HINDIE.- Vous avez totalement raison. Les métastases hépatiques ne sont pas la meilleure cible pour la confrontation à l'immunohistochimie. Ceci dit, les études anciennes ont exclu l'analyse de la confrontation pour les métastases hépatiques parce qu'ils n'avaient pas la capacité de confronter sur les scanners et les imageries hybrides. Aujourd'hui, on voit très bien la lésion sous le scanner sous-jacent et on quantifie la présence ou non de ces récepteurs au niveau de la lésion. Elle doit être suffisamment large, c'est-à-dire qu'elle dépasse 1 ou 1,5 cm, pour qu'on ne soit pas gêné par le bruit de fond adjacent, c'est-à-dire qu'on puisse quantifier au sein même de la lésion, la présence.

Aujourd'hui, avec le scanner, cela pose moins de soucis, mais traditionnellement, les lésions hépatiques n'ont pas été incluses dans l'étude de concordance avec l'immunohistochimie.

M. le D^r BLONDON.- J'en viens à la question. Tous les chiffres donnés en termes de sensibilité, de spécificités, de valeur prédictive positive et négative dans les études passées, sont a priori des chiffres hors métastases hépatiques. C'est un sous-groupe de patients.

M. le P^r HINDIE.- Je ne dirais pas cela comme cela. Les métastases hépatiques uniques chez une patiente ER+ HER2- sont rares. Les métastases hépatiques sont plus fréquentes dans les cancers triple négatif ou exprimant HER2.

Dans les patients ER+ HER2-, il est très rare d'avoir une métastase hépatique exclusive et pas d'autres métastases ailleurs. Les études de concordance ont bien sûr privilégié de regarder les autres sites. Cela se comprend, mais l'immunohistochimie n'est pas parfaite quand on regarde une biopsie osseuse. Il faut avoir la biopsie, la décalcifier. Les anapathes ont un mal important à dire s'il n'y a pas eu pendant les techniques de préparation une perte d'expression. Le problème

n'est pas uniquement à la FES, mais aussi à l'immunohistochimie sur certaines lésions.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai compris que l'on ne pouvait pas parler du foie dans cette situation étant donné les problèmes de marquage. Mais ce n'est pas clair de savoir si vous pouvez biopsier uniquement les tumeurs osseuses métastatiques, mais si tumeurs des autres viscères peuvent être biopsier, si elles ne sont pas trop proches d'un vaisseau par exemple.

M. le P^r HINDIE.- C'est une raison qui rend cet examen très attrayant. Parfois, nous voyons en imagerie des métastases péritonéales, mais on n'arrive pas les biopsier.

C'est un avantage. On voit une vision complète. Toutes les métastases ne peuvent pas être biopsiées. Si elles sont petites, le fait de les voir en imagerie ne pas être forcément vu lorsqu'on va guider en geste en biopsie. Les métastases du péritoine, du grêle, une métastase pulmonaire qui bouge pendant la biopsie, tout cela n'est pas facile à biopsier.

M. le P^r THUILLER.- Est-ce qu'une sensibilité à 80 % vous satisfait ? Est-ce pas une perte de chance pour les patientes ?

M. le P^r HINDIE.- La question est excellente. Je vois les choses. C'est important de le dire. Il ne faut pas de perte de chance pour les patientes. Un examen, quand on voit sa valeur prédictive positive très élevée, c'est-à-dire quand il est positif, nous savons que non seulement nous avons affaire à une patiente positive, mais aussi à une patiente qui va probablement répondre, puisque l'expression du récepteur est très élevée et qu'il y a aussi une expression de la progestérone. C'est le premier point. Deuxième point, nous avons un groupe de patients plus faible où on a une IHC+ et un examen FES-. Je dirais que le fait que ces patientes répondent à un sous-groupe qui n'a pas forcément une excellente expression, et où on n'a pas sans la certitude que, dans ce sous-groupe, la réponse à l'hormonothérapie est bonne, je dirais que l'on ne peut pas uniquement considérer cela comme un défaut pour la FES.

Bien sûr, la première chose est que si l'imagerie est positive, nous n'avons pas besoin de biopsie. Si elle est négative et que nous avons absolument besoin d'introduire l'hormonothérapie plutôt qu'une chimiothérapie, il faudra biopsier sur un site.

M. le P^r THUILLER.- Etant donné le fait que la biopsie reste le gold standard, qu'il y a une bonne corrélation entre imagerie et biopsie, ne peut-on pas dire, pour éviter les pertes de chance, que la biopsie reste prioritaire, mais l'intérêt de l'examen serait de suivre les patientes ?

J'ai été déçu des résultats de la méta-analyse qui disaient que (mais vous allez peut-être me reprendre), qu'en termes de suivi de traitement, nous n'étions pas très à l'aise avec cette technique. Ou est-ce vraiment prédictif de la réponse au traitement de ces patientes ?

M. le P^r HINDIE.- Merci pour la question. Dans le meilleur des mondes, et je pense que si un jour cette technique est vraiment disponible en clinique, puisque c'est difficile aussi pour le laboratoire de synthétiser des molécules si personne ne les utilise, les essais ne sont pas faciles, nous commencerions par une imagerie. Soit elle montre une expression homogène sur

l'ensemble des métastases et on n'a pas besoin de biopsie, soit elle montre que certaines lésions fixent et d'autres ne fixent pas et alors il faut diriger la biopsie sur les sites qui ne fixent pas. Ce sont eux qui vont déterminer le pronostic de la patiente sous hormonothérapie. C'est un premier élément : elle sera complémentaire à la biopsie mais faite avant pour tirer le meilleur de la biopsie.

Est-ce que nous avons le suivi ? Malheureusement, la meilleure étude qui synthétise est celle de Van Kruchten dans le *Lancet oncology* de 2013 qui avait synthétisé les résultats pour quatre études princeps. Mais à l'époque, nous n'avions pas les inhibiteurs de CDK 4/6. Je ne pourrais pas aujourd'hui dire avec certitude, mais j'imagine qu'avec des traitements maintenant plus lourds et difficiles, des survies plus longues mais aussi des risques de bascule de l'expression du récepteur plus importants, il y a plus de justificatif d'avoir avant une deuxième fois l'expression des récepteurs.

M. le P^r SEMAH.- Je suis responsable de l'imagerie et des explorations fonctionnelles au CHU de Lille. J'avais trois commentaires rapides.

Tout d'abord, nous assistons à un progrès de la médecine et de l'évaluation en médecine importante pour nous, responsables des explorations. Autant il y a beaucoup d'études sur les techniques d'imagerie, IRM, scanner, TEP. Pouvoir discuter de la place dans ce lieu-ci, je trouve que c'est vraiment un progrès. On évalue vraiment la technique dans son apport dans la stratégie thérapeutique. On ne peut que s'en réjouir.

Ensuite, je voulais faire un commentaire sur la mise en place d'une telle technique. Pour rappel, il y a à peu près 500 000 examens TEP faits en France par an. Une population cible de 5000 patients ou moins ne pose pas de problèmes dans nos structures. Sur 500 000 patients, pour nous, il n'y a pas de sujet sur le fond. Ce sont des traceurs non remboursés.

Je me félicite aussi du niveau des publications. Nous sommes dans des très bonnes revues, *PLoS ONE*, *Lancet Oncology*. J'ai lu avec intérêt la publication du *Lancet Oncology* de l'année dernière que notre collègue a bien résumée. Nous avons souvent des difficultés dans ces techniques avec petits effectifs. Les études sont difficiles à mener, car il faut synthétiser les traceurs, les rendre disponibles pour la recherche. Il y a quelques complexités. Je serais très intéressé par une étude de suivi et ce qui est préparé par l'ANSM pour ce type de suivi. Je crois qu'il faut encourager des études ultérieures.

J'ai une question là-dessus : si nous encourageons les études ultérieures, quelle serait la bonne indication ? Notre rapporteur proposait que l'indication revendiquée par le laboratoire pourrait être modifiée par notre commission.

Qu'en est-il ? Ne vaut-il pas mieux, dans un premier temps, avoir une indication de ce type pour faire un suivi des patients plutôt que d'élargir cette indication ? J'aurais aimé avoir l'avis du rapporteur là-dessus.

M. le P^r HINDIE.- Oui, je n'ai pas fait la présentation de ce qui me semblait être des pistes

supplémentaires éventuelles d'utilisation.

La première, c'est que nous nous situons en deuxième ligne hormonale après échec d'inhibiteur de CDK plus hormonothérapie. En première ligne métastatique, la biopsie est recommandée et, si c'est biopsie n'est pas faisable, il y a une indication à l'examen. Quelqu'un qui récidive après 20 ans du traitement initial, c'est important de savoir s'il exprime ou pas les récepteurs au niveau de ses métastases. Je verrai déjà : une biopsie impossible, un examen.

Deuxièmement, toutes les patientes, notamment âgées, n'auront pas forcément d'anti-CDK. Ces médicaments donnent des neutropénies, des fatigues. Certaines patientes ne les auront pas. Avoir une première ligne d'hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase, il n'est pas inutile de dire que, même dans ce cas de figure, s'ils progressent sous traitement, on puisse faire l'examen, même s'ils n'ont pas reçu d'anti-CDK. C'est pourquoi je trouve qu'il ne faut pas s'enfermer dans cette indication.

M. le P^r CLANET.- Il me semble avoir entendu une certaine discordance entre nos deux experts. Dans la prédictivité de la réponse, si les patients sont positifs, vous avez dit qu'il y avait une prédictivité positive favorable avec la possibilité d'une réponse. J'ai compris de la part de Patrick Dufour que les études d'aujourd'hui ne pouvaient pas dire cela. Je voudrais que vous puissiez nous le confirmer.

M. le P^r HINDIE.- Il y a deux aspects. Le premier, la prédiction c'est que l'immunohistochimie sera positive. Nous sommes d'accord.

M. le P^r CLANET.- Ce n'est pas un problème.

M. le P^r HINDIE.- Pour le deuxième pas, c'est la problématique des patientes progressant sous hormonothérapie. Elles ont acquis une certaine résistance. Le fait que l'immunohistochimie soit positive dans ces cas-là ne veut pas dire qu'elles vont répondre. Mais on a une imagerie non invasive diagnostique qui va donner la même valeur. Elle est peut-être supérieure à l'immunohistochimie, parce qu'elle mesure la capacité du récepteur à accepter la molécule. Elle mesure aussi la liaison au récepteur alors que l'immunohistochimie mesure uniquement la présence au récepteur.

Il n'y a pas de raison de considérer que la molécule va faire mieux que l'immunohistochimie, puisque les patientes ont déjà acquis une résistance à l'hormonothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a deux choses. Nous sommes en train de raisonner sur les récepteurs. Il faut être sûr. Nous avons parlé de récidive tardive, à 10, 15 ou 20 ans plus tard. Pour moi, dans cette situation, la première chose, c'est de faire une biopsie. Cela peut être une autre tumeur. Il faut faire très attention.

Nous avons une valeur prédictive, mais qui n'est pas à 100 %. Si nous ne basons que là-dessus, nous avons un risque potentiel.

Ensuite, il a été dit : en première ligne métastatique, sauf cas exceptionnel, il faut privilégier la

biopsie qui va donner un profil, non seulement sur le récepteur et sur d'autres données qui peuvent servir pour d'autres types de traitements personnalisés, sur d'autres thérapies ciblées. Cela donne un profil. Dans ce cadre, si la rechute est précoce, non habituelle au bout d'un an d'hormonothérapie, aller regarder de nouveau, je ne sais pas ce que cela va apporter.

Je demande à voir. Nous avons une stratégie de faire une ou deux lignes d'hormonothérapie. À partir de la troisième, il faut changer d'attitude, indépendamment de cela. Cette technique en est une autre. Quelle est la meilleure entre les deux en termes de survie sans progression et de survie globale ? Nous n'en savons rien. Il n'y a pas d'étude comparative sur les deux.

Je comprends que c'est difficile à monter, mais nous sommes dans une tumeur avec plusieurs milliers de cas en France et des dizaines de milliers de cas en Europe. Nous pouvons arriver à monter quelque chose.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Je me permets de répondre. Pour un examen d'imagerie, j'en ai fait pendant 35 ans, il y a trois niveaux d'exigence. Le niveau de base, c'est les performances diagnostiques sur le gold standard : valeurs prédictives, positive et négative, par rapport à un gold standard. C'est le niveau minimal exigible pour accéder à une prise en charge.

Il y a une deuxième étape, qui, par contre, est un plus. C'est un impact démontré sur la prise en charge, c'est-à-dire que le résultat de cet examen change la prise en charge. Le troisième niveau, qui est très clair, c'est un impact sur la morbi-mortalité. Je rappelle que la mammographie de dépistage a mis 30 ans à le démontrer. Pour un examen d'imagerie, nous n'en accepterions aucun. Cela vient avec la maturité d'un examen. Quand cela est démontré, cela pourrait changer un critère d'amélioration de service, mais sûrement pas au départ.

Pour un examen purement diagnostique, les trois étapes sont les bons niveaux d'appréciation.

Bien sûr, pour un traitement, ce n'est pas la même chose, pour un médicament, mais ici, c'est un médicament utilisé pour un acte diagnostique, une imagerie.

Il faut remettre chaque étape à sa place.

M. le P^r DUFOUR.- Le problème est que cet acte change la stratégie derrière. Ce n'est pas simplement l'imagerie pour voir les lésions positives ou négatives, cela a un impact sur la stratégie derrière. Nous ne pouvons pas le gommer.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- C'est pourquoi nous avons un niveau d'exigence, qui est celui de performance vis-à-vis du gold standard. Qu'est-ce que nous utiliserions s'il n'y avait pas cet examen et est-ce que, par rapport au gold standard, cet examen peut être remplacé dans certaines conditions et certaines populations de façon efficace sans perte de chance pour les patients. C'est vrai pour tous les examens d'imagerie, quels qu'ils soient.

M^{me} ZOHAR.- J'abonderais dans le sens des deux experts de la CT. Il faut faire la différence entre l'innovation, ce que nous voyons là, et la preuve, ce que l'on nous a apporté comme données.

Aujourd'hui, en termes de données, le niveau de preuve est faible. Et même en termes de test diagnostique, à voir la valeur prédictive négative, cela pose problème.

C'est vraiment : comment se positionner ? Oui, il y a de l'innovation, mais derrière la preuve en termes de datas apportées. J'abonderai dans le sens de vos deux experts.

M. le P^r THUILLEZ.- Compte tenu de tout ce que nous avons dit, l'indication concernée, c'est la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs oestrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des oestrogènes. La sollicitation d'un SMR important et d'un ASMR V dans cette situation, c'est cancer du sein métastatique chez des patientes en situation d'échec d'une hormonothérapie associée un anti-CDK. Il me semble avoir entendu par un des experts que nous n'avions pas de résultat dans cette situation.

La sollicitation d'un SMR important et ASMR V, c'est le cancer du sein métastatique chez des patientes en situation d'échec d'une hormonothérapie associée un anti-CDK. Il me semble que tu as dit qu'il n'y avait pas de résultat.

M. le P^r DUFOUR.- Dans la mesure où la biopsie n'est pas possible. Dans cette situation où elle n'est pas possible parce que techniquement ce n'est pas faisable ou présente trop de risque, cette information est importante par rapport à rien.

Dans les autres situations, se contenter de cet examen dans une rechute tardive, cela ne paraît pas normal en termes de stratégie. C'est une faute de faire cela à distance. Par contre, il y a des situations (je comprends) où nous avons une rechute et nous ne pouvons pas rebiosier, parce que la localisation n'est pas accessible, cela présente trop de risque. C'est là-dessus que je me positionnais sur un SMR modéré ou faible. C'est un sous-ensemble.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Professeur, voulez-vous répondre avant de partir ?

Au téléphone, vous avez des questions.

██████████.- Pas de question pour moi.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Y a-t-il une dernière question ?

M. le P^r BLONDON.- Pensez-vous les uns et les autres que la mise à disposition de ce traceur comporte un risque de diminution du recours à la biopsie, du fait des réticences, après mise à disposition, à la fois des praticiens et des patientes ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est difficile à dire. C'est l'expérience d'un examen qui se diffuse. Si on a une rigueur, cela ne devrait pas entraîner de perte. Cela peut être une solution de facilité, mais je ne pense pas. Les cliniciens sont raisonnables, de même que les médecins nucléaires.

M. le P^r HINDIE.- Je crois que j'aurais la même réponse. Jamais dans une RCP, je n'ai vu qu'un nouvel examen diagnostique pris soit comme quelque chose d'acquis, que nous nous soyons

reposés dessus, sans confrontation à toutes les données cliniques.

Je crois qu'il apportera un plus, mais je ne suis pas sûr du tout qu'il fasse courir un risque dans le RCP.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Merci, nous arrêtons là les débats en présence de l'expert. Merci beaucoup.

(L'expert quitte la séance.)

Avant d'aller plus loin, pour être précis, ne serait-ce que pour savoir ce que l'on va mettre au vote, il faudrait cerner l'indication potentielle du produit. Manifestement, ce n'est pas celle de l'AMM ni celle revendiquée par le laboratoire.

Les notions que j'ai retenues comme importantes, mais ce n'est peut-être pas complet, ce sont : des patients avec des récepteurs aux œstrogènes initialement positif ; lorsque la biopsie est impossible, du fait de la localisation, de l'hétérogénéité ou du nombre de métastases ; chez les patientes en rechute ; et lorsqu'il existe une ligne d'immunothérapie envisageable. Nous sommes d'accord sur les restrictions ?

M. le P^r DUFOUR.- J'ajouterai : « rechute précoce ».

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Et ne répondant pas initialement à l'immunothérapie ?

M. le P^r DUFOUR.- L'hormonothérapie.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- D'accord : le fait qu'ils récidivent après une ligne d'hormonothérapie.

Je répète, puisque ce n'est pas simple. Ce serait non pas l'indication de l'AMM ni celle revendiquée, mais ce serait des patients en rechute précoce, avec initialement des récepteurs aux œstrogènes, ne répondant à l'hormonothérapie et lorsque la biopsie est impossible et lorsqu'il existe une immunothérapie envisageable.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord. Après, il faut voir ce qu'il reste comme patients qui répondent à cela.

M^{me} ADENOT.- Par rapport à l'indication, dans « biopsie impossible ». Le terme « impossible » est-ce « ou non souhaité » ?

M. le P^r NIAUDET.- Difficilement réalisable.

M^{me} ADENOT.- Au-delà de cela, la patiente peut-elle dire : « je ne veux plus de biopsies » ? La biopsie est possible, mais elle ne veut plus.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous pouvons faire : « impossible (du fait de la localisation,

de l'hétérogénéité des biopsies, du nombre de métastases ou du refus de la patiente). » Nous ne pouvons pas biopsier toutes les métastases quand il y en a beaucoup. Nous ne pouvons pas nous satisfaire de biopsier une métastase, car il y a des statuts mixtes. C'est là où l'examen peut être intéressant. Nous ne pouvons pas exclure ces patients.

M. le P^r DUFOUR.- Nous ne pouvons pas biopsier toutes les métastases. Après, il faut voir cliniquement. Quand il y a résistance, c'est soit parce qu'un marqueur monte ou qu'à l'imagerie, une lésion progresse. Le plus logique est de biopsier la lésion qui progresse. Si ce n'est pas possible, nous pouvons voir par cette technique si elle reste RH+.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Est-ce que nous pouvons résumer à « biopsie risquée ou difficile à obtenir » ? Oui « impossible » sans préciser ?

(Réponse positive)

M. le D^r VANIER.- Je pense qu'il n'y a pas besoin de spécifier le refus, puisque le refus d'un acte médical est inhérent à tout acte médical.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- C'est vrai.

M^{me} le P^r BOUSSON.- Je suis radiologue ostéo-articulaire. Je fais du diagnostic de métastases de cancer du sein. Je les biopsie. C'est très désagréable d'avoir une biopsie, surtout après un parcours long. Bien sûr, on ne va pas faire de multiples biopsies.

J'ai compris que les données d'étude étaient limitées, mais nous avons une méthode d'imagerie qui a des performances diagnostiques très satisfaisantes, qui permet d'avoir une cartographie corps entier. Nous ne voyons pas parfaitement le foie, mais c'est pareil pour la TEP au 18FDG on ne voit pas parfaitement l'encéphale.

Nous avons une méthode d'imagerie de bonnes performances, dont le positionnement actuel est difficile, parce que nous ne savons pas tout ce que nous pouvons attendre. Comme toujours en imagerie, nous avons de très mauvais gold standard par rapport aux méthodes innovantes d'imagerie. La biopsie, je laisserai l'appréciation aux cliniciens. Cette histoire de biopsie difficile ne veut rien dire. Ce sera difficile pour quelqu'un, et pour celui qui fait cela toute la journée, cela ne sera pas difficile. Le souhait de la patiente est à prendre en compte.

L'histoire de la biopsie, je laisserai les oncologues en RCP. Ils connaissent les patientes et décident s'il faut faire ou non une biopsie.

On a une méthode d'imagerie qui apporte une cartographie sur l'ensemble des lésions. Il est rare qu'un cancer du sein ne donne qu'une seule métastase. Vous aurez une réponse sur toutes les localisations potentielles.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis infectiologue, tropicaliste et méthodologiste.

Du point de vue méthodologique, j'ai toujours du mal à comprendre l'engouement pour les

valeurs prédictives, puisqu'elles sont variables : elles dépendent du taux de prévalence. En fonction du recrutement, nous aurons des valeurs prédictives positives qui vont être différentes. Je ne sais pas comment, vis-à-vis d'une patiente, vous pouvez estimer son taux de prévalence, puisque c'est ce qui va permettre le calcul de la valeur prédictive positive. En revanche, la sensibilité, la spécificité, le rapport de vraisemblance positif et le rapport de vraisemblance négatif sont constants, quelle que soit la patiente. J'ai du mal à comprendre l'engouement.

Par ailleurs, on nous a présenté des résultats de corrélation. Or dans ce domaine, ce n'est pas la corrélation qui compte, mais c'est la concordance. On aurait dû avoir non pas un test de corrélation mais un test de kappa, qui est un test de concordance quand les variables sont des variables qualitatives.

En tant que membre de la Commission de la Transparence, je pense que le critère de jugement devrait être la survie sans progression. Est-ce que ce test permet d'augmenter ou pas la survie sans progression ?

Je suis étonné du faible effectif des études. Nous avons au moins 7000 femmes par an qui ont ce type de cancer. Je ne comprends pas qu'il y ait des études sur une cinquantaine de patientes.

Dernière question, nous avons restreint l'indication de ce test. Quelles sont les données dans cette population ? Vous avez identifié une sous-population pour laquelle nous déciderons ou non de l'existence d'un Service Médical Rendu. Nous devons le faire à partir de données. Quelles sont les données dans la population que vous avez restreinte ?

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- La sous-population peut également être déterminée en fonction du besoin clinique.

M. le D^r ROSENHEIM.- On juge sur des données, sur un niveau de preuve. Quel est le niveau de preuve dans cette population que vous avez définie ?

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Y a-t-il un autre commentaire ?

M. le D^r BINARD.- Non, cela rejoignait la dernière intervention sur les données.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Je voudrais que l'on précise sur une slide ce que nous mettons au vote. Sûrement pas l'indication de l'AMM, qui paraît très large.

Je voudrais que l'on reprenne les mots de ce que nous proposons au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai essayé de mettre ce que vous venez de dire.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas tout à fait cela. C'est une hormonorésistance primaire. Or nous avons dit « rechute précoce ». Cela peut être les deux : sans réponse ou après rechute précoce.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Prenez le temps de mettre en petit pour modifier.

██████████, pour la HAS.- En l'état, je n'ai rien d'autre à modifier, mais dites-le-moi.

M. le P^r DUFOUR.- Nous pouvons mettre : « en rechute précoce ou en échappement primaire ». Cela revient au même.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- N'est-ce pas redondant ?

M. le P^r DUFOUR.- Ce ne sont pas les mêmes. Rechute précoce, on attend qu'ils aient répondu et ils rechutent. Les autres ne répondent pas du tout. Là, on peut se poser des questions.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- C'est en non-réponse initiale.

M. le P^r DUFOUR.- Ou en hormonorésistance.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- D'emblée ou secondaire ?

En hormonorésistance primaire ou secondaire ?

M. le P^r DUFOUR.- Sur l'homonorésistance, comme l'examen est destiné à voir les tumeurs RE+, si c'est hormonorésistant d'emblée, elles ne le sont pas, par définition. Il faut laisser « en rechute précoce ».

M. le D^r BLONDON.- Préciser métastatique.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Oui, c'est logique. En rechute précoce ? En rechute précoce hormonorésistante ?

M. le P^r DUFOUR.- Il faut préciser patientes métastatiques, puisque c'est l'AMM.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Sommes-nous au clair sur ce que nous proposons ? Patientes métastatiques ? C'est bon ? Tout le monde est au clair sur la population cible ?

(Réponse positive)

Je vous propose le vote suivant. Je vous propose de voter pour le SMR suffisant ou insuffisant. Si c'est insuffisant, c'est réglé.

M^{me} ABENOT.- Les deux au téléphone, ██████████ et ██████████, vous êtes toujours là ?

(Réponse positive)

Comme vous votez par téléphone, vous allez vous exprimer sur suffisant ou insuffisant. Dans le Règlement intérieur, sauf si un membre souhaite identifier son vote, c'est anonyme. Néanmoins, dans la transcription, nous retirons les noms et nous ne donnons que les résultats définitifs, sans faire apparaître vos noms, sauf si vous le souhaitez.

La présidente vous demandera de donner votre avis. Pour l'instant, non, le vote n'est pas ouvert.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Christian va tirer au sort trois membres de la CT pour arriver à équivalence entre les deux commissions.

M. le P^r THUILLEZ.- Sortent Dominique Luton, Antoine Vanier et Catherine Simonin.

Il y a 17 votants de chaque côté.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Je vous demande de vous prononcer. Dans l'ordre, nous mettons SMR suffisant. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

■■■■■■■■■■.- Pour.

■■■■■■■■■■.- Insuffisant.

SMR suffisant : 23 voix.

SMR insuffisant : 12 voix.

Nous votons le niveau de SMR, faible, modéré ou important.

M. le P^r GUEYFFIER.- Ceux qui ont voté insuffisant votent encore ?

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Ils ont le droit. Ils ont deux cas de figure : soit ils estiment qu'aucune proposition ne leur convient soit ils votent pour la proposition la plus proche de ce qu'il pensait. Ils peuvent aussi s'abstenir.

Nous votons pour un SMR important.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 12 voix

SMR faible : 22 voix

Abstention : 1

Nous votons pour l'ASMR demandée, de niveau V. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : Unanimité.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Nous votons en miroir, pour toutes les autres situations, qui vote pour un SMR suffisant ?

M^{me} le P^r BOUSSON.- Je reste sur mon problème de biopsie. J'aurais apprécié qu'on ait la cartographie et qu'on cible une biopsie sur une cartographie préalable.

M^{me} le P^r LE GULUDEC, Présidente.- Vous souhaitez un SMR présent pour le miroir.

(Il est procédé au vote.)

SMR suffisant : 1 voix

SMR insuffisant : 34 voix

seul l'avis de la CT et de la CNEDIMTS fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

