



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juin 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

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 service, 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.

**1. Examen inscription : RADELUMIN 1300 MBQ/ML SOLUTION INJECTABLE *
(radelumin) ABX Advanced Biochemical Compounds Biomedizinische
Forschungsreagenzien GmbH**

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Nous commençons par le dossier RADELUMIN. Nous avons nos deux rapporteurs externes pour le dossier RADELUMIN. On démarre par le rapport du chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner le dossier RADELUMIN. Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, spécialité RADELUMIN [18F] PSMA-1007 dans l'indication de son AMM octroyée en décembre 2021. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RADELUMIN est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de RADELUMIN est indiquée chez un patient en récurrence biologique d'un cancer de la prostate traité initialement de façon radicale, avec réévaluation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR II et un ISP.

La demande du laboratoire repose sur un dossier composé de recherche bibliographique et de l'étude ABX-CT-301 réalisée par le laboratoire, étude de phase III multicentrique, prospective, ouverte et randomisée qui compare la TEP PSMA-1007 à la TEP Fluorocholine chez des patients avec une récurrence biochimique de cancer de la prostate après traitement radical initial à visée curative. L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité PSMA 1007 par rapport à la Fluorocholine en termes de détection des lésions métastatiques du cancer de la prostate.

Pour ce dossier, l'expertise externe a été réalisée par le Professeur Bodet-Milin, médecin nucléaire, et le Professeur Crouzet, urologue, à qui je cède la parole. Merci.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. On commence par les dames, Professeur Bodet-Milin. Vous avez maximum dix minutes chacun. On ne vous entend pas. On va commencer par le Professeur Crouzet.

M. le Pr CROUZET.- Bonjour à tous. On examine le dossier RADELUMIN. Comme cela a été rappelé, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent avec 50 000 cas par an, 8 115 morts par an en France. L'indication de cet examen d'imagerie, ce sont les récurrences après primo traitement, qu'ils soient chirurgicaux ou par radiothérapie. En moyenne, les études estiment un taux de récurrence entre 27 et 30 % après primo traitement, en fonction de l'agressivité initiale et du degré d'extension. C'est un enjeu important pour le patient puisque la phase de récurrence peut lui ouvrir la possibilité de traitement de rattrapage pour essayer de le débarrasser de cette maladie. Sinon, ce sera une bascule sur la partie métastatique de la maladie qui a un impact en coût de santé très important et avec des traitements qui pour l'instant ne sont pas curatifs. Ce sont des traitements à vie jusqu'au décès du patient.

L'étude qui nous est présentée, c'est l'étude ABX-CT-301 qui a montré que le RADELUMIN a une meilleure capacité de détection que le TEP choline, l'examen actuel d'extension et de récidive. Cela permet de mieux définir les zones de récidive de la maladie. Le critère jument principal de l'étude est bien positif en faveur du RADELUMIN. Le bénéfice se confirme même pour les sous-groupes de patients, notamment ceux qui ont un PSA faible, ce qui posait beaucoup de soucis puisqu'il y a des PSA autour de 0,5 qui sont globalement la situation de récidive après chirurgie après prostatectomie. On avait un taux de faux négatifs très important avec le PET choline et moins marqué avec le RADELUMIN. On a donc un meilleur taux de détection, même pour des PSA faibles.

L'autre point de ce traceur, c'est que son élimination n'est pas urinaire. D'un point de vue purement clinique concernant l'urologie, l'élimination des traceurs par voie urinaire pouvait être une gêne dans la localisation des zones de récidive, notamment quand elles étaient intraprostatiques ou vésicales puisque c'est en contact direct avec le traceur éliminé par voie urinaire. Cela pouvait poser des problèmes de discrimination. Le fait de ne pas avoir cette élimination urinaire, pour nous, est un point important qui nous permettra de mieux voir les zones de récidive en contact avec les voies urinaires.

L'apport de ce médicament en cas de récidive, on a deux études possibles.

- Après chirurgie, la définition est d'avoir un PSA entre 0,2 et 0,5, mais plus c'est précoce et plus on a de chances, par radiothérapie de rattrapage, d'avoir un taux de guérison. Dans cette situation, la radiothérapie pelvienne est le traitement de choix.

Le bilan d'extension fait actuellement est un bilan assez grossier dans le sens où ce sont un scanner et une scintigraphie la plupart du temps, parfois un TEP à la choline. Le problème, c'est que le taux de faux négatifs est très important, on ne le fait pas. On traite la loge prostatique puisqu'on ne sait pas exactement où la récidive se fera. Souvent, ces récidives peuvent être multiples en post-chirurgie. Avec ce nouveau traceur, cela permettra d'éliminer les patients potentiellement déjà métastatiques chez qui cette radiothérapie locale ne serait pas utile, d'éviter les traitements qui n'auraient pas d'influence sur la survie et de mettre un traitement général au meilleur moment pour ces patients qui seraient déjà métastatiques. Pour les patients purement locaux, se posera la question d'être plus sélectif sur les zones de récidive au lieu d'irradier toute la zone actuellement. C'est une perspective.

- Après radiothérapie, la récidive se définit par un PSA qui dépasse le nadir + 2ng/ml. En général, le bilan classique, c'est une scintigraphie osseuse, un scanner et un PET-scan à la choline. Une IRM prostatique et des biopsies sont également faites quand la récidive est locale pour envisager des traitements de rattrapage, qu'ils soient par nouvelle irradiation ou par ultrasons focalisés ou chirurgie.

Dans ces cas de figure, le RADELUMIN permettra d'avoir une détection des patients déjà métastatiques de façon plus précoce et potentiellement une meilleure détection des récidives locales qui peuvent poser parfois des difficultés de localisation dans une prostate très remaniée, avec une imagerie, notamment IRM, parfois délicate puisque la prostate a subi des remaniements post-radiothérapie importants. Cela nous permettrait d'avoir une meilleure localisation et détection des éventuelles métastases dans cette situation.

D'un point de vue purement pratique et économique, on imagine, dans ces deux situations, limiter le nombre d'examens nécessaires pour arriver à une décision thérapeutique. Ce sont souvent un scanner, une scintigraphie, un IRM, voire un PET-scan à la choline, ce qui permettrait, en un examen, de limiter le côté pénible pour les patients et un gain en termes de coût. Dans l'étude, ils ont bien montré ce gain en détection et cette baisse de faux négatifs.

Les indications actuelles d'hormonothérapie de nouvelle génération chez les patients métastatiques ou en récidive ont été faites avec les bilans standards actuels, c'est-à-dire scintigraphie et scanner. Si jamais cet examen devenait valide en routine, on n'aurait pas besoin de la scintigraphie et le scanner. L'idée est d'avoir un meilleur examen de détection et de ne pas repasser par des examens bien moins fiables juste pour coller à l'AMM et aux indications actuelles de ces traitements. C'est une réflexion importante à avoir, ainsi qu'au niveau oncologique. On changera les détections donc on aura probablement des patients plus précoces à des stades qu'on n'aurait pas détectés avant. La réflexion sera importante sur les indications d'introduction de ces hormonothérapies. C'est déjà en réflexion en RCP sur les PET-scan à la choline. Cela se renforcera encore plus avec ces PSMA qu'on utilise déjà un peu actuellement.

Sur la population cible, entre 25 et 53 % des patients traités vont récidiver. Si on extrapole au PET-scan à la choline réalisée déjà actuellement, on peut estimer que la population cible serait autour de 20 000 patients pour cette indication du RADELUMIN.

En conclusion, dans l'étude ABX-CT-301, cette modalité d'imagerie a bien montré sa capacité à diagnostiquer les récidives, bien plus précocement et efficacement que le PET-scan à la choline, pour l'objectif principal en tout cas. Pour les objectifs secondaires, ils étaient également tous en faveur du RADELUMIN avec un très bon profil de tolérance, une population cible d'environ 20 000 cas par an avec une possibilité, vu les démarches de diagnostic actuelles, de limiter les examens pour les patients et potentiellement les coûts de santé. Il n'a pas d'élimination urinaire, donc d'un point de vue clinique, c'est bien plus intéressant pour détecter les récidives au contact des voies urinaires. Et limiter le nombre d'examens pour les patients.

Je ne parle pas de la bibliographie intégrée au dossier, mais effectivement, la bibliographie est toujours en faveur de ce traceur PSMA par rapport aux anciens, notamment la choline, le référentiel actuel.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Vous êtes dans les temps. Parfait. Madame Bodet-Milin.

M^{me} le Pr BODET-MILIN.- Merci de m'avoir invitée à faire un rapport et donner mon avis sur cette molécule. Une première diapositive de généralité que je vais passer très vite puisque mon confrère vient de l'évoquer très largement. Je pense que la notion intéressante, c'est le nombre de récidives biochimiques dans les dix ans qui suivent le diagnostic initial après traitement curatif des cancers prostatiques, c'est à dire traitement par prostatectomie et radiothérapie. Il y a malgré tout 30 à 50 % des patients qui vont récidiver.

Les recommandations de la société française d'urologie 2022 pour le bilan de récidive,

calquées sur celles de la Société européenne, sont les suivantes :

- Après chirurgie, ils recommandent la réalisation d'une TEP à la choline ou d'une TEP au gallium PSMA comme examen de référence pour essayer de trouver la topographie de la récurrence.
- Après radiothérapie, l'IRM prostatique demeure l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale, à condition que le patient soit candidat à un traitement de rattrapage.
- Les deux TEP, que ce soit la TEP à la choline ou la TEP au PSMA, sont considérées comme les examens de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques.

J'ai évoqué les deux traceurs que sont la choline et le PSMA. Très brièvement, la choline est la molécule dont on dispose depuis sept ans. De mémoire, l'AMM est de 2015 pour la première molécule. C'est un précurseur des phospholipides membranaires. C'est corrélé à la prolifération cellulaire et c'est un bon traceur pour la détection des récurrences, des délocalisations ganglionnaires ou osseuses, avec quelques bémols liés à des faux positifs et à des fixations physiologiques du traceur.

Depuis quelques années, on dispose d'une autre molécule qui est le PSMA, surtout des ligands du PSMA. Le PSMA, c'est un antigène transmembranaire qui sera surexprimé par 90 à 95 % des cancers de la prostate. Les ligands du PSMA, ce sont des petites molécules qui pourront se lier au récepteur extracellulaire du PSMA et être radiomarquées, soit avec le gallium 68, soit avec le fluor 18. L'avantage, c'est que cela cible très rapidement et est rapidement éliminé, ce qui représente une cinétique très favorable pour l'imagerie de médecine nucléaire.

On dispose actuellement de plusieurs ligands du PSMA. On les retrouve dans les différentes études avec par ordre de fréquence :

- le PSMA-11 marqué au gallium 68 qui est le plus fréquemment utilisé ;
- la molécule qu'on évalue aujourd'hui, le PSMA-1007 marqué au fluor 18.

Actuellement, ces deux molécules sont disponibles en France via une autorisation nominative délivrée par l'ANSM.

J'ai refait le point sur la littérature et différentes études sur ces différentes molécules. Petite particularité de la médecine nucléaire et de l'examen des radiopharmaceutiques, c'est qu'on parle plus fréquemment en taux de détection qu'en sensibilité aux spécificités. Pourquoi ? Simplement du fait de limites dans le golf standard. On ne dispose pas d'un golf standard car il faut faire un suivi histologique à chaque fois que possible, mais il est éthiquement impossible d'aller vérifier que toutes les lésions diagnostiquées sont réellement des lésions pathologiques. On va donc parler en taux de détection dans toutes les diapositives qui suivent.

Pour la choline, beaucoup d'études ont été généralement faites entre 2010 et 2016, au moment de la demande d'AMM de la molécule avec un taux de détection global de 66 %. On dichotomise le taux de détection en fonction des concentrations sériques de PSA, avec un taux de détection qui va augmenter avec l'élévation du taux de PSA, des taux qui vont de 35 % pour

des PSA inférieurs à 0,5 jusqu'à plus de 80 % pour des taux > 0.2ng/ml.

En parallèle, même chose avec les ligands des PSMA. Beaucoup d'études toutes molécules confondues. Cela peut être des ligands marqués au gallium 68 comme des ligands marqués au fluor 18. Ce sont des études très variables quant à leur méthodologie, prospective rétrospective avec des populations très hétérogènes. Avec les ligands de PSMA, le taux de détection global est de 60 % avec une dichotomisation qui se fait de la même façon en fonction de la concentration sérique de PSA, avec des taux de détection de l'ordre de 45 % toutes études confondues, jusqu'à 94 % pour des concentrations > 0,2 ng/ml. Les taux de détection sont supérieurs à celles de la choline, notamment pour les tranches de PSA entre 0,5 et 2 ng/ml.

Chose importante et intéressante mise en évidence sur les premières études qui comparent choline + PSMA. On voit un impact sur la prise en charge thérapeutique pour 30 % des patients qui avaient une TEP à la choline négative ou douteuse. Actuellement, pour une demande d'ATU avec des ligands du PSMA, il faut que les patients aient au préalable bénéficié d'une TEP à la choline négative ou douteuse pour accéder au PSMA.

La diapositive suivante nous parle de la molécule pour laquelle vous avez demandé l'expertise et qui est évaluée ce jour, le RADELUMIN. Si l'on extrait les études qui utilisent le RADELUMIN de l'ensemble de ces études avec l'ensemble des ligands du PSMA, on a quatre études dans la littérature avec une circulation plus ou moins importante dans la littérature depuis 251 patients jusqu'à 40 patients pour une petite étude prospective chez des patients qui avaient des taux de PSA très bas. Les taux de détection globaux sont excellents avec le RADELUMIN puisqu'on est entre 80 et 95 %. J'exclurai cette étude dont la population n'est pas tout à fait la même. La dichotomie se fait de la même façon, mais avec des taux très bons pour des valeurs de PSA relativement basses puisqu'on est entre 61 et 86 % de taux de détection pour des PSA ≤ à 0,5.

Si on prend l'étude ABX fournie par le laboratoire pour demander la validation de la molécule, étude prospective randomisée qui compare la choline et le RADELUMIN avec une relecture faite de façon centralisée par des relecteurs indépendants. On a des différences significatives de taux de détection puisqu'on est à 77 % pour le PSMA versus 56,5 % pour la choline. Ces taux de détection sont d'autant différents qu'on va vers des taux bas de PSA puisque les différences les plus marquées sont également entre 0,5 et 2 ng/ml.

Chose intéressante, c'est qu'on a un impact du RADELUMIN sur la prise en charge thérapeutique chez 70 % dans l'étude ABX fournie par le laboratoire.

La diapositive une diapositive de synthèse pour remettre tout cela en forme. Les taux de détection des ligands du PSMA sont supérieurs à ceux de la choline, notamment pour les patients qui ont des concentrations sériques de PSA > 1 ng/ml. Les taux de détection des différents ligands du PSMA sont globalement identiques, voire légèrement supérieurs pour le RADELUMIN, sous réserve de biais méthodologiques, notamment dans la définition du golf standard pour la plupart des études.

Quels sont les avantages du PSMA-1007 par rapport au PSMA marqué au gallium 68 qui est

aussi utilisé dans quelques centres actuellement ? :

- Le fluor 18 est plus aisément disponible. Pour le gallium 68, il faut que les services disposent de générateurs spécifiques et d'un radio-pharmacien pour effectuer le marquage de la molécule.
- En termes d'imagerie, la résolution spatiale du fluor 18 est meilleure. On a un meilleur rapport signal sur bruit, c'est-à-dire une meilleure définition des images.
- Le fluor 18 a une demi-vie plus longue que le gallium 68, donc c'est plus facile à utiliser pour les images.
- On n'a pas ou peu d'élimination urinaire, ce qui favorisera la détection des récurrences péri-médicales et péri-urétérales, ce qui est important dans ces indications.

Petit bémol, ce sont les faux positifs. La spécificité n'est pas parfaite. Ces faux positifs sont connus par un lecteur entraîné. Ce sont notamment les foyers osseux qui ne sont pas spécifiques, particulièrement des foyers costaux qui sont décrits assez fréquemment. Il faut savoir que ces faux positifs existent avec différents traceurs, avec la choline et le PSMA-11 marqué au gallium 68. Il y a une courbe d'apprentissage. Un médecin nucléaire entraîné est en mesure de repérer ces faux positifs. Aujourd'hui, on n'a pas de différence de valeur prédictive positive par rapport à la Covid.

En conclusion :

- Il s'agit d'une molécule innovante qui apporte un changement substantiel aux patients.
- Les résultats de l'étude support ABX sont conclusifs, mais ils n'ont pas été publiés ce jour.
- Cela permet une meilleure caractérisation de la récurrence, donc une meilleure prise en charge des patients.
- On n'a aucun intérêt à demander systématiquement une TEP à la choline ou à la fluciclovine au préalable car les deux traceurs sont moins efficaces.
- La molécule utilisée seule permet un gain de temps et financier dans la prise en charge des patients puisque au lieu de multiplier les examens, un seul pourra nous donner les informations nécessaires à une prise en charge rapide et optimale du patient.
- La population potentiellement concernée par l'AMM est conséquente puisque entre 20 et 50 % des hommes traités de façon curative développeront une récurrence biochimique. Si l'on considère qu'entre 5 000 et 10 000 hommes sont traités par an par prostatectomie et à peu près d'équivalents par radiothérapie, on peut estimer la population annuelle entre 15 000 et 20 000 patients qui seraient concernés par l'utilisation de cette molécule en France annuellement.

Voilà le rapport que je souhaitais vous présenter. Je vous remercie de m'avoir écouté.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Si vous le voulez bien, vous aurez quelques questions des deux commissions. Présentez-vous pour les experts qui ne vous connaissent pas.

Monsieur Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ.- Étienne Lengliné, membre de la CT. J'avais deux petites questions. Vous

avez bien expliqué qu'il était compliqué de déterminer les faux positifs parce qu'on ne fera pas une biopsie sur toutes les lésions qui fixent avec cette nouvelle technique. Si j'ai bien lu, dans l'étude ABX, le taux de détection est supérieur avec le RADELUMIN, avec 78 % de détection de lésions versus 59 %. Cela fait environ 20 % de lésions en plus. Pour avoir une idée sur cette détection de faux positifs, est-ce qu'on a une idée, si ces lésions détectées en plus, évoluent différemment sous traitement ? Est-ce qu'elles s'éteignent de la même façon que les lésions détectées concomitamment avec les deux techniques ?

Deuxième question. Je ne comprends pas pourquoi il y a 60 % de changements d'attitude thérapeutique, alors qu'il n'y a que 20 % de lésions détectées en plus, puisque dans la majorité des cas, les lésions sont détectées de la même façon.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Madame Bodet-Milin, puis Monsieur Crouzet.

M^{me} le Pr BODET-MILIN.- Je vais répondre à la première question sur l'étude ABX. C'est une étude faite en bonne et due forme. C'est une étude comparative qui avait une réelle définition du golf standard. On n'est pas sur du rétrospectif, on est sur du prospectif et sur de la comparaison. Ils n'ont pas opéré tous les patients, mais il y a une confrontation histologique à chaque fois que c'était possible. Et si la confrontation histologique n'était pas possible, il y avait un suivi ou la réalisation d'autres examens d'imagerie pour confirmer qu'on était sur des lésions. Cela fait partie des seules études pour lesquelles ils parlent à la fois de taux de détection et de valeurs prédictives positives de l'examen puisqu'on ne les retrouve pas partout. On ne les retrouve pas dans toutes les autres données de la littérature. Je ne souviens plus des chiffres que vous m'avez dits sur le taux de détection global.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- 20 % de plus de lésions et 70 % d'impact sur la prise en charge.

M^{me} le Pr BODET-MILIN.- C'était la deuxième question, mais il y avait une première question.

M. le Dr LENGLINÉ.- Comme on ne peut pas biopsier ces lésions, comment elles évoluent sous traitement ? Cela peut donner une idée de savoir si ce sont effectivement des métastases. Est-ce qu'il y a une différence entre les lésions discordantes entre les deux techniques et les lésions concordantes entre les deux techniques sous traitement ?

M^{me} le Pr BODET-MILIN.- C'est la définition du golf standard qui leur permet de définir ce critère. Le golf standard est basé soit sur l'histologie, soit par la confirmation de l'existence d'une lésion par un autre examen d'imagerie, soit par le suivi thérapeutique avec la disparition de la lésion en cours de traitement. De ce fait, la lésion sera considérée comme un vrai positif pour l'examen. C'est une triple définition du golf standard. On utilise très fréquemment cette définition à chaque fois que l'on veut faire une étude en médecine nucléaire, du fait de l'absence de biopsie systématique. Cela permet de répondre à la question du vrai positif ou du faux positif. J'imagine un ganglion pelvien de petite taille qui va fixer le PSMA et qui ne va pas fixer la choline, un traitement curatif, qu'il soit chirurgical, radiothérapie ou une décision d'hormonothérapie, on surveille patient par différentes modalités d'imagerie. Cela peut être une surveillance par la même méthode, le PSMA ou un autre examen morphologique. On verra la disparition de la lésion et considérer qu'il s'agissait d'un vrai positif.

Il faut aussi savoir, c'est important, que certaines lésions visualisées par la médecine nucléaire ne seront pas décrites sur le plan radiologique puisqu'ils ne répondent pas à la définition d'un ganglion positif sur les critères d'imagerie. J'entends par là qu'un radiologue considérera un ganglion pathologique en fonction de la taille de son petit diamètre. Il peut ne pas décrire un ganglion de 5 mm parce qu'il est considéré comme trop petit et infra-radiologique. En tout cas, il ne répond pas aux critères de positivité radiologique. Le fait qu'on le voit sur un examen de médecine nucléaire pourra modifier l'interprétation du radiologue à la lecture de l'examen de médecine nucléaire et lors du suivi thérapeutique, l'attitude sera différente de l'interprétation du radiologue et à la lueur de l'examen de médecine nucléaire. C'est comme cela qu'on arrive à définir des golfs standards et être en mesure de dire que ces lésions sont véritablement des lésions métastatiques.

Je ne sais pas si j'ai été claire dans ce que je viens de vous dire.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Notre clinicien pourrait compléter sur la prise en charge différentielle.

M. le Pr CROUZET.- Effectivement, dans les cas où le PSMA détecte des lésions non visibles à la choline, un des critères très pertinents pour confirmer que c'est un vrai positif, c'est effectivement l'évolution sous traitement. Biopsie si on peut, mais ce n'est pas toujours possible. On peut avoir des compléments d'imagerie quand c'est douteux ou que cela n'a pas l'air logique dans l'évolution de cette maladie, notamment au niveau osseux des imageries dédiées. La plupart du temps, l'évolution sous traitement confirme la nature métastatique. Si cela disparaît ou régresse sous hormonothérapie ou chimiothérapie, on aura la confirmation de ces atteintes métastatiques.

Ensuite, pour les décisions thérapeutiques, la plupart du temps, c'était des changements d'attitude soit vis-à-vis d'un traitement de rattrapage et cela confirmait la possibilité d'en faire un avec une confirmation d'absence de métastase, soit on envisageait un traitement de rattrapage et la détection des métastases non détectées sur la choline faisait changer d'indication et mettre en place plutôt une hormonothérapie directement sans faire de traitement de rattrapage. C'est dans ces indications-là que cela a beaucoup changé par rapport à la choline.

Le taux de détection global n'est que de 20 ou 25 % de différence, mais c'est surtout dans leur localisation que cela a permis de changer les indications. Si ce sont des récidives locales en détection la choline a trouvé une récidive, voire une atteinte ganglionnaire locale qui aurait pu être traitée dans le même planning de traitement de rattrapage. Quand le PSMA a été réalisé, sur la réponse détection d'une récidive, oui, non, c'était identique. Par contre, la localisation de métastase pouvait être dans des lieux différents ou plus lointains, notamment non accessibles à un traitement de rattrapage, donc un changement d'indication. Sur le papier, les deux l'ont détecté, mais souvent, on en détecte plus ou dans des localisations qui font changer d'indication parce que non accessibles par une radiothérapie locale.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur Crouzet, une question complémentaire pour que je comprenne bien. Les 70 %, c'est par rapport aux patients qui avaient une différence entre les deux examens ou par rapport à la population totale ?

M. le P^r CROUZET.- Je pense que c'est entre les deux. Il faudrait que je me replonge dans le dossier, mais il me semble que c'était par rapport à l'examen de référence, donc la choline.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci. Dans l'ordre, Madame Chevret, Monsieur Trinh-Duc, Monsieur Cochat et Madame Castaigne.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Sylvie Chevret, membre de la CT. Vous insistez beaucoup sur les faux positifs. Je me suis demandé s'il y avait potentiellement des faux négatifs. Est-ce qu'il y a des malades qui développent des métastases qui n'ont pas été détectées par cet examen ? J'ai vu dans le dossier des quantifications de faux négatifs par la détection de métastases vertébrales, mais je n'ai pas trouvé d'autre information sur les récives au niveau des voies urinaires. Cela a l'air d'être une préoccupation majeure.

M^{me} le P^r BODET-MILIN.- Je vais donner de premiers éléments de réponse. Il y a des faux négatifs liés à l'élimination du traceur par les voies urinaires surtout visualisées avec la choline, puisque la choline sera éliminée par les uretères et par la vessie, donc cela peut poser problème. On a paré cette situation en faisant des clichés très précoces avant que le patient ne commence à éliminer. Cela permet d'améliorer le taux de détection et de limiter les faux négatifs. Le problème des voies urinaires, c'est surtout un problème de la choline puisque le PSM-1007 qu'on juge aujourd'hui n'a pas d'élimination immédiate par les voies urinaires et dans le temps de réalisation des images, normalement on n'a pas d'excrétion urinaire, donc on est moins gêné à ce niveau-là.

Néanmoins, des faux négatifs, il peut y en avoir dans différentes situations :

- La principale situation, ce sont des concentrations de PSA trop basses. En général, quand on est inférieur à 0,5, le risque de faux négatif est plus important que dans les situations où la concentration sérique de PSA augmente.
- Le deuxième cas de faux négatifs des PSMA, c'est sur certains types histologiques de cancer prostatique en fonction de la différenciation des cellules prostatiques. Les adénocarcinomes prostatiques plus indifférenciés auront une moindre fixation de la choline et des PSMA. Au contraire, ils auront une fixation plus importante d'un autre traceur qu'on utilise en médecine nucléaire en routine, le FDG.

C'est plus de la décision de RCP et du bon choix d'examen pour les patients au bon moment. Voilà les principales causes de faux négatifs.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Professeur Crouzet rapidement, il nous reste dix minutes en tout.

M. le P^r CROUZET.- Les faux négatifs existent. Il y a des cas de figure. Il y a des cancers très indifférenciés qui n'expriment pas trop le PSMA membranaire, donc ils ne fixent pas trop et ne fixent pas non plus la choline. En général, ce sont des cancers par définition assez agressifs. Cela ne fixe pas, mais on a des images au moins scanographiques de lésions ganglionnaires ou métastatiques qui (coupe micro son 1 – 00'46'24) quand elles sont biopsiées. On voit des atteintes. On avait une coulée ganglionnaire alors qu'on n'avait pas de fixation et les biopsies ont confirmé l'origine prostatique de ces métastases. Cela peut arriver. C'est assez rare qu'il n'y ait pas du tout de fixation de traceurs sur ces lésions métastatiques.

Ensuite, pour les lésions faux négatifs au contact urinaire, cela arrive même des détections précoces. On peut avoir un nodule dans la prostate ou une résection. Il y a une espèce de loge urinaire au sein de la prostate qui contient du traceur et qui pourrait gêner dans l'interprétation pour savoir si c'est une récurrence locale ou si c'est le traceur qui s'élimine. Avec le RADELUMIN, on a beaucoup moins de soucis de détection locale.

De toute façon, quand il y a un doute, que le traceur ne fixe pas et qu'on voit quand même une lésion, on avance dans les diagnostics plus classiques, biopsie ou imagerie dédiée.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Vous voulez dire que c'est l'association PET-CT qui marche, qui vous permet de redresser.

M. le P^r CROUZET.- Les scanners sont toujours faits en même temps.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Parce que c'est une imagerie multimodalité d'emblée.

M. le P^r CROUZET.- Tout à fait. Il y a le scanner d'abord et par-dessus, les images fonctionnelles par la gamma caméra qui montre les zones de fixation du traceur.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Monsieur Trinh-Duc.

M. le Dr TRINH-DUC.- Albert Trinh-Duc, membre de la CT. Une question pour Madame Bodet-Milin. Je voulais revenir sur le comparateur qui fait partie du golf standard PSMA marqué au gadolinium. On a bien entendu que sa disponibilité était moins aisée que la choline. Vous nous avez dit en conclusion qu'ils avaient à peu près la même efficacité en termes de détection. J'imagine que son élimination n'est pas liée au marqueur, mais au produit, donc l'élimination n'est pas par voie urinaire comme elle l'est pour la choline. Et pourtant, dans votre synthèse, vous terminez en disant que ce nouveau médicament est innovant. En quoi est-il innovant par rapport à l'autre golf standard, c'est-à-dire le gadolinium PSMA ? Merci.

M^{me} le P^r BODET-MILIN.- Le PSMA marqué au gallium 68, on en dispose dans le cadre d'une ATU et seuls certains centres sont en mesure d'en disposer. À la différence de la molécule dont on parle aujourd'hui qui pourra être utilisée quasi immédiatement et injectée au patient, pour le PSMA marqué au gallium 68, il faut que le service dispose d'un générateur de gallium, donc un générateur qui va produire la radioactivité ou ce type de radioactivité. Ensuite, qu'il y ait un radio-pharmacien formé au marquage de la molécule pour lier le PSMA au gallium 68.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est une préparation hospitalière.

M^{me} le P^r BODET-MILIN.- Exactement. Il n'y a que quelques centres en France qui disposent d'un générateur de gallium et la possibilité de faire cette préparation hospitalière. C'est un premier facteur limitant de réalisation de l'examen.

Le deuxième facteur limitant, c'est qu'on dispose de générateurs de gallium dans les services. Il faut savoir que la radioactivité décroît avec le temps, donc la performance des générateurs décroît avec le temps et la possibilité de réaliser des examens dans le temps va également diminuer.

Je prends le cas du CHU de Nantes. On a reçu un générateur de gallium en fin d'année 2021. On a fait un certain nombre de marquages avec le gallium 68. On était en mesure de faire quatre examens par jour avec ce générateur. Aujourd'hui, notre générateur est en fin de vie. On ne peut plus faire que deux marquages par jour. C'est un second facteur limitant qui limite l'accessibilité des patients à cet examen.

La pharmacocinétique du PSMA marquée au gallium 68 et celle du PSMA marquée au fluor 18 est différente. Le PSMA marqué au gallium 68 aura un tropisme urinaire. Il y a une élimination par les voies urinaires qui peut gêner l'interprétation de l'examen, au même titre que la choline. C'est pour cela qu'on a un avantage du PSMA-1007 par rapport au PSMA marqué au gallium 68. C'est pour que je l'ai mis comme un facteur favorisant dans la synthèse.

Voilà les différents arguments qui font que le service rendu au patient est supérieur avec le PSMA-1007 qu'avec le PSMA au gallium 68 parce que :

- La disponibilité dans tous les centres sera nettement plus importante, à la condition que le laboratoire soit en mesure de produire la molécule. C'est vrai que c'est un vrai bémol et un vrai critère.
- On ne dépend pas de la synthèse hospitalière.
- L'interprétation est plus facile parce que le fluor 18 permet d'avoir des images plus qualitatives que le gallium 68 avec ce qu'on appelle moins de bruits de fond. C'est de la cuisine de médecin nucléaire. Les images sont plus jolies et plus aisées à interpréter.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Madame Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Compte tenu de l'intérêt potentiel de ce produit, est-ce qu'il y a des développements actuellement pour lesquels j'aurais besoin lors du bilan diagnostic de la première ligne avant récidive ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Caroline, est-ce que vous savez s'il y a des études en cours sur la valeur diagnostic initial ?

M^{me} le P^r BODET-MILIN.- Il y a des études thérapeutiques en diagnostic. Je ne saurais pas répondre précisément. Je sais qu'il y a des études thérapeutiques. Le PSMA marqué au fluor 18 dispose d'une molécule compagnon qui pourra être utilisée en thérapie. C'est le PSMA qu'on va marquer au lutétium 177. Aujourd'hui, pour sélectionner les patients à la thérapie, on va utiliser la TEP au PSMA – ce n'est pas celle qui est marquée au fluor 18, mais celle qui est marquée au Gallium 68, peu importe – chez des patients en première ligne de traitement pour les faire entrer dans le protocole et les sélectionner pour les protocoles de thérapie. Ils seront évalués par cet examen-là.

Après, je ne serai pas en mesure de vous dire précisément les études en bilan initial.

M. le P^r CROUZET.- Il y a des études en bilan initial qui utilisent le PSMA, mais je crois que c'est sur Gallium, pas sur le RADELUMIN. C'est aussi pour améliorer les détections locales. Plusieurs publications sont sorties avec des patients en première ligne de traitement qui ont eu des PSMA pour améliorer la détection locale, notamment le bilan et le staging. Quelques publications sont sorties dans ces indications. Pour l'instant, c'est assez limité, ne serait-ce

que par la difficulté d'accès à l'examen. Il y a quelques études pour le diagnostic local qui sembleraient améliorer la détection de l'extension de la maladie locale quand elle n'est pas métastatique, mais c'est encore un peu limité en littérature.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Si je ne dis pas de bêtises, entre gallium et fluor, il n'y a pas le même niveau de preuve. Il y a une AMM et une étude comparative prospective qu'on n'a pas pour le gallium.

M. le P^r CROUZET.- Tout à fait.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter, dans le dossier, le laboratoire indique que des études pourront être entreprises. Ils prévoient d'en réaliser à d'autres étapes évolutives du cancer de la prostate au niveau d'une stadification initiale des formes à risque métastatique, restadification et suivi de l'efficacité thérapeutique en cas de résistance à la castration, évaluation pré-thérapeutique et suivi de la radiothérapie interne vectorisée avec un ligand radiomarqué du PSMA.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je crois que la CT verra bientôt le produit thérapeutique.

M. le P^r CROUZET.- Une étude ouverte est en cours avec le traitement thérapeutique du PSMA.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il y a aussi une étude randomisée qui a été présentée il y a un an. Quand est-ce que le produit arrive à la CT, Sophie ?

M^{me} KELLEY.- Je crois que c'est en cours pour une demande d'accès précoce. Je n'ai plus la date en tête. Une demande a été déposée.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est le même ligand, mais lié cette fois-ci au lutétium, c'est-à-dire à visée thérapeutique.

M. le P^r CROUZET.- Tout à fait. Là, c'est pour des patients multi-métastatiques en échappement à la chimiothérapie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Comme souvent avec les accès précoces. Je rappelle que le RADELUMIN a eu un accès précoce fin avril. Je rappelle aussi, à titre informatif pour les deux commissions, que pour les médicaments radiopharmaceutiques, c'est l'acte qui est remboursé, quel que soit le traceur, sauf si le produit est innovant et un ASMR III ou IV. Dans ces cas-là, il peut être inscrit sur la liste en sus. Sinon, il n'y aura pas de prix pour le RADELUMIN puisqu'il est juste inscrit. Notre accord permet l'inscription aux collectivités locales, il ne fixe pas un prix. Il ne passe pas par le CEPS. C'était un rappel parce que par rapport à nos critères, c'est compliqué.

Je remercie les deux experts. Il est dix heures. Nous avons juste le temps pour discuter et voter. Je remercie les deux experts. Je les remercie de se déconnecter et encore merci d'avoir

travaillé.

M. le P^r CROUZET.- Merci de l'invitation.

M^{me} le P^r BODET-MILIN.- Merci de l'invitation et excusez les problèmes techniques. Au revoir.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pas de souci. Au revoir. La discussion est ouverte. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour. Un SMR important me paraît assez clair. Une ASMR II, pour nous qui sommes habitués à l'étalonnage de la CT, je trouve que c'est vraiment considérable. Qu'il y ait un avantage, oui, certes, c'est un avantage diagnostic, mais ce n'est peut-être pas un avantage thérapeutique. La mortalité ne semble pas avoir beaucoup bougé.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On n'en sait rien du tout. Je ne permets de le dire. Ayant fait des actes d'imagerie toute ma vie, pour savoir si un acte diagnostique à l'autre bout de la chaîne après le traitement a eu un impact sur la mortalité, il faut dix ans en moyenne. On ne le saura pas tout de suite. Le cancer est un peu plus fréquent, on l'aura peut-être avant. La mammographie de dépistage a mis vingt ans à prouver son efficacité sur la mortalité. C'est très dur.

M. le P^r MERCIER.- C'est la raison pour laquelle étant habitué à octroyer une ASMR II lorsqu'il y avait un progrès significatif sur la mortalité ou la morbidité, pour l'instant, rien n'est démontré. Il y a une supériorité. C'était ma réaction.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est tout à fait un progrès par rapport à ce qui existe, mais une ASMR II, c'est ambitieux. Est-ce qu'il y a d'autres commentaires ? Encore une fois, ces produits ne sont pas remboursés. Notre ASMR contraste essentiellement pour l'impact sur la prise en charge, à savoir où seront faits les examens, est-ce que les libéraux s'y mettront ou est-ce qu'il n'y aura qu'à l'hôpital.

Monsieur Lengliné, puis Monsieur Lega.

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour rebondir sur la remarque de Jean-Christophe sur le grand âge de l'ASMR, compte tenu des interrogations sur tous les points de discussion et sur le fait que la fluorocholine n'avait pas d'essai de phase III, cet essai de phase III incluait des patients qui avaient les deux techniques. Finalement, il y a une comparaison des deux techniques dans cet essai de phase III avec des incertitudes sur les faux positifs, les faux négatifs et la quantité de différence. Je m'apprêtais plutôt à voter une ASMR V en comparaison à la fluorocholine.

M. le P^r MERCIER.- Peut-être une ASMR IV au maximum.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur Lega.

M. le P^r LEGA.- Je crois qu'on pose à peu près tous la même question. Je suis relativement nouveau à la CT et encore plus pour cette inter-communion. Si j'ai bien compris, l'ASMR, ce sera comme pour les médicaments en pourcentage de remboursement et la valorisation par rapport aux technologies alternatives. Est-ce que vous pouvez nous rappeler les usages de

vos côté, si vous me passez l'expression, pour éviter une hétérogénéité très franche entre nos deux commissions ? Dans le sens où vous avez là une étude comparative, certes avec les limites qui ont été présentées, mais qui a le mérite d'exister. Pour vous, est-ce que c'est le minimum minomorum qui est demandé à l'industriel ?

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Il n'y a pas de différence, fondamentalement. L'évaluation se fait de la même façon. C'est une comparaison, puis à nous de juger de la qualité et du différentiel apporté par cette comparaison, même si on n'est pas dans un registre strictement thérapeutique comme on a l'habitude de le faire à la CT. Les discussions d'ASMR, à mon avis, se font de la même façon. C'est sur cet argument que je rejoins plutôt Jean-Christophe qui propose une ASMR IV.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Isabelle.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- On a l'habitude en CNEDiMTS de voir des dispositifs que l'on doit évaluer sur le coût. Après, il y a la question secondaire de ce qui se passe au niveau de la mortalité et de la morbidité. La question est aussi de savoir si la chose en elle-même est efficace. À titre personnel, c'est évident que c'est un SMR important au vu de tout ce que les experts ont dit et du dossier. Pour moi, il serait totalement inconcevable de mettre une ASMR V parce que cela apporte bel et bien une amélioration, pas du niveau II, c'est une évidence vu toutes les questions qu'on se pose, mais en tout cas pas non plus une ASMR V. Il y a une amélioration.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Y a-t-il une autre prise de parole ? Je ne vois plus de main levée. Est-ce que dans le chat, quelqu'un demande la parole ? Monsieur Lega.

M. le P^r LEGA.- Si j'ai bien compris, on peut parfaitement demander un out come clinique pour ce type d'évaluation, même si la survie sans progression et la mortalité toute cause paraissent beaucoup très éloignées au vu de l'histoire de la maladie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Ce qui est souvent fait, c'est le changement de prise en charge. C'est ce qui a été fait dans l'étude, c'est-à-dire pour combien de patients le résultat a modifié la prise en charge thérapeutique.

M. le P^r LEGA.- Pour vous, c'est le golf standard.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Quand on a un golf standard histologique, c'est la comparaison golf standard histologique. On ne peut pas toujours l'avoir. C'est souvent l'évolution et le nombre de changements thérapeutiques, c'est-à-dire combien de fois il y a eu un impact sur la prise en charge.

Est-ce qu'il y a d'autres questions ?

M. le P^r DAUBERT.- Qu'en est-il de l'ISP ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Quelqu'un veut s'exprimer sur l'ISP ? Non. On procède au vote.

M^{me} KELLEY.- Vous devez voter pour trois modalités de vote :

- Le niveau de SMR : important, modéré, faible ou insuffisant.
- L'ASMR, le laboratoire revendique une ASMR II, donc vous aurez le choix entre le niveau II, III, IV ou V.
- L'ISP : présence ou absence d'une ISP.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur Cochat.

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Je fais un petit rappel sur l'ISP pour les membres de la CNEDiMTS. On est dans un cas où le besoin est partiellement couvert avec une prévalence faible parce qu'on est à moins de 30 000 cas. Pour avoir un ISP, il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie. A priori, l'ISP n'est pas justifié.

(Il est procédé au vote par appel nominatif)

M^{me} KELLEY.- 35 votants :

- 30 voix pour un SMR important ;
- 33 voix pour une ASMR IV ;
- 2 voix pour une ASMR V ;
- 35 voix pour l'absence d'ISP.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je crois que les deux commissions étaient très homogènes cette fois. C'est parfait. Je vous propose d'adopter cet avis sur table avec un SMR important, une ASMR IV et l'absence d'ISP. Qui s'abstient ? Qui s'oppose ? Merci beaucoup.