



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 avril 2023

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. LOCAMETZ 25 microgrammes (PSMA) (gallium (68Ga) gozétotide) (CT-20121)
- Examen - Inscription (CT)

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Nous démarrons d'emblée avec la présentation du dossier LOCAMETZ, gallium gozétotide. Merci. Il manque l'experte, il faut l'appeler, parce qu'elle est bien prévenue.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je vous propose de commencer la présentation.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Oui, commencez la présentation. Elle l'a eue au moment de la commission. Le Professeur Crouzet est avec nous ? Oui, d'accord. Merci.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité LOCAMETZ 25 microgrammes qui correspondent au gozétotide gallium 68, qui est une préparation radiopharmaceutique. Il s'agit d'un produit radiopharmaceutique, se lie aux cellules exprimant le PSMA, et il s'agit d'une inscription sur la liste collectivité, donc à l'hôpital. Le produit a obtenu l'AMM en décembre 2022, via une procédure centralisée, et indiqué pour la détection des lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate, SMA, par tomographie par émission de positons chez les adultes atteints un cancer de la prostate dans les situations cliniques suivantes. Tout d'abord, dans la stadification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à haut risque avant un traitement curatif initial, en cas de suspicion de récurrence chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate après un traitement curatif initial, enfin pour l'identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration, progressif, positive au PSMA pour lesquels un traitement ciblant le PSMA est indiqué.

Un premier point sur la stratégie de diagnostic selon les recommandations françaises de l'AFU et européenne de l'EAU de 2022. Tout d'abord dans la première sous-indication pour la stadification initiale. La stratégie diagnostique repose d'abord sur une évaluation clinique, un dosage du PSA plus l'IRM, enfin est confirmée par une biopsie. Si ces examens sont positifs, un bilan d'extension initiale est réalisé et le bilan standard est la TEMP associée au TDM, plus une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. En option il est également recommandé la TEP/TDM à la flurocholine avec plusieurs spécialités prises en charge dans le droit commun, enfin une TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA et pour le moment, aucune spécialité n'est remboursée.

La deuxième sous-indication en cas de suspicion de récurrence, il est recommandé, encore une fois la TEP/TDM, à la flurocholine ou à la fluciclovine, avec plusieurs spécialités remboursées dans le droit commun, et la TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA, et là, deux spécialités sont disponibles : le RADELUMIN, qui est remboursé et pris en charge dans le droit commun, et une autre spécialité qui est prise en charge en accès compassionnel.

Passons à la troisième sous-indication pour l'identification des patients, et en tant que le test compagnon. Aujourd'hui, il n'y a pas de recommandation spécifique vis-à-vis de

l'identification de ces patients qui pourraient être éligibles à un traitement cible dans le PSMA. Néanmoins, il est recommandé l'utilisation d'un traitement thérapeutique le PLUVICTO, qui a obtenu une autorisation d'accès précoce chez les patients exprimant les récepteurs du PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération. Pour l'identification de ces patients, il est utilisé aujourd'hui le même produit que pour la deuxième sous-indication en accès compassionnel.

Vous allez évaluer aujourd'hui le LOCAMETZ en tant que test compagnon pour le traitement par PLUVICTO.

Un premier point sur les données qui ont été soumises par le laboratoire, comme dans la première sous-indication, la stadification initiale, les données d'efficacité diagnostique ont été déposées et sept études ont été retenues.

Vous pouvez voir sur cette diapositive les données d'efficacité diagnostique pour la détection des métastases ganglionnaires avec la sensibilité, la spécificité, la VPP et la BPM. A également été soumise une étude comparative versus imagerie conventionnelle sur la détection des métastases des ganglions pelviens ou métastases à distance. Cela montrait une sensibilité par patient de 98 % dans le groupe TEP/TDM au gallium PSMA-11 versus 38 % pour l'imagerie conventionnelle. Pour la spécificité, on est sur 98 % versus 91 %. Et la précision par patient 94 % versus 75 %.

Concernant les limites principales de ces études qui ont été retenues, on peut noter que certaines études étaient rétrospectives, ont inclus des patients à risque intermédiaire, qui est une indication hors indication de l'AMM, qui, je vous le rappelle, est réservée aux patients au risque. Également la validation histologique était soit non renseignée ou non disponible pour l'ensemble des patients pour certaines études.

Toujours dans cette première sous-indication, des données d'impact sur la prise en charge ont également été déposées, avec trois études retenues : toujours cette étude comparative versus imagerie conventionnelle, sur le changement de prise en charge chez des patients atteints de cancer de la prostate à haut risque, avec comme validation un étalon composite comprenant des résultats histopathologiques, des résultats d'imagerie cliniques et biochimiques. Ces résultats ont montré un changement de la prise en charge, avec un effet élevé ou moyen chez 28 % des patients examinés par la TEP/TDM au PSMA-11, et 15 % pour les patients dans le groupe imagerie conventionnelle.

Concernant les deux autres études retenues, elles ont également montré un impact sur l'intention et/ou le changement effectif du traitement. Pour les limites principales de ces études, nous n'avons pas de résultat sur l'impact de ces changements sur les critères cliniquement pertinents et pas toujours de validation histologique.

La deuxième sous-indication, en cas de suspicion de récurrence du cancer de la prostate, des données d'efficacité diagnostique, encore une fois, ont été déposées avec des données de sensibilité spécificités VPP et VPN pour la détection des lésions tumorales que vous pouvez voir sur cette diapositive. Dans cette deuxième sous-indication a été retenue également, une étude qui est en réalité une enquête menée par l'ANSM dans le cadre des ATU nominatives

que je vous ai présentées dans la partie stratégie diagnostique. Il s'agit d'un ligand PSMA marqué au gallium 68 chez 1 084 patients en récurrence biologique de leur cancer de la prostate, et dont une première imagerie TEP/TDM à la fluorocholine a montré des résultats négatifs ou équivoques. Cette étude a montré un taux de positivité global par patient de 68 % et des taux de positivité significativement liés au PSA sérique, à l'âge, au traitement initial, au résultat de la TEP/TDM, à la fluorocholine et à une récurrence biologique antérieure ou non.

Concernant les limites de ces études, certaines études n'ont pas donné la définition ou une définition incertaine de la récurrence biologique. Egalement la validation histologique n'était, pour certaines études non renseignée ou non disponible pour l'ensemble des patients. Des données d'impact ont également été déposées avec cette étude retenue. De façon globale, ces études ont montré un impact sur l'intention et/ou le changement effectif du traitement.

A titre illustratif, on vous a présenté le résultat de l'étude FENDLER ayant inclus 635 patients avec une validation par un étalon composite incluant l'histopathologie dans 42 %, également l'imagerie et le suivi du PSA. Cette étude a montré une intention de changement du traitement chez 68 patients. Ce changement de traitement était majeur pour 46 %, et également un changement effectif du traitement chez 78 % des patients.

La deuxième étude, l'étude DEANDREASIS et al, ayant inclus 223 patients, avec une validation des résultats histologiques pour 26 % des patients ou une imagerie ou un suivi clinique pour 74 % a montré un changement effectif du traitement chez 34,5 % des patients.

Concernant les limites principales de ces études, aucune étude n'a rapporté de résultats sur l'impact de ces changements sur les critères cliniquement pertinents et pour certaines études, pas ou très peu de validation des résultats d'imagerie. De plus une définition de la récurrence biologique n'est pas mentionnée ou ne suivait pas celle de l'AFU.

Enfin, dans la dernière sous-indication pour l'identification des patients qui pouvaient être éligibles à un traitement ciblant le PSMA, trois études ont été retenues. Tout d'abord, l'étude PSMA VISION, qui est en réalité l'étude pivot de la phase III pour le traitement ciblant le PSMA avec le lutécium PSMA-617 dans laquelle la TEP/TDM au gallium PSMA-11 a été utilisé pour déterminer l'éligibilité des patients. A l'issue de ce test d'éligibilité, 12,3 % des patients ont été exclus et non éligibles au traitement thérapeutique. Cette étude a montré une différence statistiquement significative en faveur du traitement au lutécium PSMA-617 sur le PFS et l'OS, une différence statistiquement significative en faveur du groupe traitement.

La deuxième étude, cette fois-ci, a étudié la variabilité interlecteurs et intralecteurs lors de la lecture des imageries TEP/TDM ou gallium PSMA-11 utilisées pour déterminer l'éligibilité des patients dans l'étude VISION. Elle a montré un taux de concordance interlecteur moyen global de 85 % et des taux de concordance intralecteurs entre 90 et 95 %.

Enfin, une dernière étude qui n'a pas été déposée par le laboratoire, que nous avons identifiée. Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez 29 patients négatifs et 272 patients positifs à la TEP/TDM au gallium PSMA-11 sont les critères de l'étude VISION. L'ensemble de ces patients ont été traités par le traitement ciblant le PSMA. Après douze mois de suivi, sur la PFS biologique il a été montré un HR égal à 1,6 et pas de différence sur la survie globale.

Les limites principales de ces études étaient le fait de ne pas avoir de données permettant d'évaluer ni les performances diagnostiques ni le taux de détection, et également n'avaient pas de données robustes permettant d'évaluer l'utilité clinique du test au gallium PSMA-11, donc l'intérêt de trier les patients sur ce marqueur avant l'administration au nom du traitement thérapeutique.

Enfin, une dernière diapositive concernant trois informations. D'abord, la première, la tolérance. Je vous ai présenté ici les effets indésirables observés avec le gallium PSMA-11, avec en gras les effets indésirables les plus fréquents : la fatigue, les nausées, la constipation et les vomissements. Egalement un point sur la commodité d'emplois ou l'amélioration du parcours de soins. Nous avons jugé que LOCAMETZ est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins au regard des aspects suivants : d'abord, l'amélioration de la couverture du territoire pour l'accès à la TEP aux ligands du PSMA, puisque contrairement à RADELUMIN, LOCAMETZ est fourni au laboratoire non marqué et le marquage au gallium se fait sur place au niveau de l'établissement, contrairement au RADELUMIN. Cependant, son utilisation nécessite des compétences et une structure particulière pour ce marquage.

Enfin, concernant la formulation, il est à noter que dans l'ensemble des études que je vous ai présentées, dans les trois sous-indications, il ne s'agissait pas de la formulation exacte de LOCAMETZ évalué dans cet avis. C'est ce qui a conduit l'ANSM à donner un avis négatif sur le produit, contrairement à la disposition de l'EMA sur l'autorisation de mise sur le marché.

Pour ce dossier, nous avons sollicité plusieurs experts. D'abord le professeur Crouzet, expert clinicien externe, chirurgien urologue aux Hospices civils de Lyon, le Professeur Bodet-Milin, rapporteur et membre de la commission diagnostic, médecin nucléaire au CHU de Nantes et qui va porter la voix de la commission diagnostic pour cet examen.

Je laisse la place aux experts.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Professeur Crouzet. Vous avez une dizaine de minutes.

Pr CROUZET.- Je pense que c'est plus logique que ma collègue commence parce qu'elle a fait un petit rappel du PSMA et des marqueurs, sauf si cela pose un souci. Il y aura un petit rappel qu'on ne voulait pas faire en doublon. Sa présentation sera peut-être plus logique en premier.

M^{me} BODET MILIN.- Bonjour. Je vais refaire un point sur le PSMA et sur les différentes conclusions qui ont été émises par la commission diagnostic. Tout d'abord, la TEP au PSMA. Le PSMA, c'est une microprotéine transmembranaire qui est surexprimée après transformation néoplasique et dysplasique des cellules prostatiques. On a une expression du PSMA dans la quasi-totalité des cancers prostatiques.

Ce qu'il faut savoir, c'est que cette molécule à visée diagnostique a pu être marquée avec deux marquages disponibles avec un émetteur β^+ :

- on peut marquer avec le gallium 68, ce qui est le cas du LOCAMETZ, avec une période

qui est de 68 minutes, et qui nécessite la présence d'un générateur de gallium dans le service de médecine nucléaire,

- la deuxième option, c'est le marquage avec le fluor 18 qui a une période un peu plus longue. La molécule est livrée, prête à l'emploi dans la radiopharmacie du service de médecine nucléaire. La molécule, c'est le RADELUMIN qui a déjà été discuté en commission de transparence.

Le LOCAMETZ a été utilisé dans de nombreuses études. Il y a très peu d'effets indésirables ou en tout cas des effets indésirables mineurs. La sécurité du produit a été jugée comme forte. Il a été mentionné tout à l'heure que la molécule utilisée dans les différentes études n'était pas tout à fait la même que celle que le LOCAMETZ. Ce sont vraiment des différences minimales, pour lesquelles on ne peut pas prétendre d'effets ou d'effets différents. On peut considérer que c'est quasiment la même molécule qui est utilisée dans toutes les études présentées.

Je vais refaire la présentation par sous-indication. La première sous-indication, c'est la stadification initiale des patients à haut risque avant un traitement curatif initial. Vous avez là les recommandations de l'Association française d'urologie avec la possibilité de faire de l'imagerie TEP, la TEP à la choline sous AMM avec en optionnel un grade de recommandation qui est faible, et les TEP au PSMA qui ne dispose ni d'AMM ni d'accès compassionnel dans cette indication, en France, avec un grade fort.

Les différentes publications ont été retenues par la commission. Ce sont les principales publications. Il y en a sept. Elles démontrent toutes que la TEP au PSMA a une meilleure sensibilité que le bilan conventionnel pour les trois études comparatives, avec un impact sur la prise en charge thérapeutique pour 12 à 28 % des patients, selon les trois études retenues.

La plus grosse étude, c'est l'étude Pro-PSMA, qui est une étude randomisée, prospective, multicentrique, avec cross-over, qui a comporté 300 patients, qui a comparé la TEP au PSMA, au bilan conventionnel d'imagerie qui est habituellement utilisée, qui a montré que l'exactitude de l'examen était de 92 % versus 65 % pour le bilan conventionnel, avec un impact significatif sur la prise en charge thérapeutique des patients. Cet impact, on avait 14 % d'optimisation du traitement, c'est-à-dire modification de la chirurgie ou élargissement du champ de radiothérapie, et 14 % de patients qui ont été traités par hormono ou chimiothérapie et qui ne bénéficiaient plus d'un traitement local. Il y a une excellente reproductibilité dans l'interprétation des images et une irradiation qui est finalement moins importante que le bilan conventionnel.

En conclusion, dans cette indication, les principales études d'efficacité et de diagnostic de la molécule pour le bilan ganglionnaire et à distance, et sur l'impact sur la prise en charge thérapeutique des patients ont été retenus, d'où une efficacité diagnostique considérée comme forte. Les études qui comparent la technique avec le bilan conventionnel ont été mentionnées. Des limites sont mentionnées.

En conclusion dans cette indication, la TEP au gallium PSMA contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique. Elle est plus performante que le bilan conventionnel et que la TEP à la choline et son exactitude est

meilleure, d'où une efficacité globale forte, un impact important sur la prise en charge. Un petit bémol, c'est que la place de cet examen dans la stratégie thérapeutique devra faire l'objet de recommandations des sociétés savantes, à la fois la Société française d'urologie et la Société française de médecine nucléaire.

La deuxième indication, c'est la suspicion de récurrence de cancer prostatique chez des patients qui présentent une augmentation du PSA après un traitement curatif initial. Pareil, des recommandations de l'Association française de l'urologie, avec une définition de la récurrence qui n'est pas la même selon que le patient a été traité par prostatectomie totale ou par radiothérapie. Deux molécules : le RADELUMIN qui est en post-AMM ou le gallium-PSMA-11, le LOCAMETZ qui aujourd'hui est possiblement utilisé dans le cadre de l'accès compassionnel, à condition que la TEP à la choline soit négative.

Les six études qui ont été retenues démontrent une efficacité diagnostique et un impact sur la prise en charge thérapeutique, avec des chiffres qui sont un peu variables en fonction des études. Globalement, entre 30 à 68 % des patients bénéficient d'un impact après cet examen.

Si l'on compare par rapport à la TEP à la choline qui est l'examen de référence aujourd'hui validé, on voit que l'on a une meilleure exactitude avec la TEP au PSMA qu'avec la TEP à la choline. En sachant que là, les chiffres sont un peu minorés par rapport à la réalité parce qu'il y a des études un peu plus anciennes. Il y a notamment un taux de détection global qui est meilleur pour des faibles valeurs de PSA.

Les performances sont globalement similaires que l'on utilise le PSMA marqué au fluor 18 ou le PSMA marqué au gallium 68. Il faut connaître les taux positifs dans les deux indications. Le marquage au gallium 68 se fait dans la radiofarmacie du service de médecine nucléaire, nécessite un générateur sur place. Le RADELUMIN, il y a un site de production en France. La molécule est livrée, prête à l'emploi.

L'existence de deux molécules a un intérêt pour la couverture du territoire en métropole et outre-mer. Le marquage du gallium permet de faire des examens en autonomie et augmenterait la disponibilité de la molécule. Puisque la période du fluor 18 de 110 minutes fait que c'est difficile actuellement de la livrer dans l'ensemble de l'Hexagone.

En conclusion, les principales études d'efficacité diagnostique ont été retenues, avec une efficacité diagnostique qui est considérée comme forte. Les limites ont été mentionnées précédemment par mon collègue. Dans cette indication, la TEP au PSMA répond au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie de diagnostic. La TEP au PSMA est plus performante que le bilan conventionnel, et que la TEP à la choline. L'efficacité globale est considérée comme forte, avec un impact important sur la prise en charge.

Dans la troisième indication, c'est l'identification des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en vue d'un traitement par le PSMA, cette fois-ci, marqué avec un émetteur β qui est le lutécium 177. La molécule qui est utilisée, c'est le PLUVICTO, avec une indication d'accès d'AAP octroyée en juillet 2022 dans le traitement des cancers de prostatites hormonales réfractaires. Les patients doivent exprimer le PSMA pour pouvoir entrer et bénéficier de cette prise en charge thérapeutique. Vous voyez les recommandations de

l'Association française d'urologie, avec une place importante pour le lutécium PSMA à différents stades de la prise en charge thérapeutique.

La publication qui a permis la validation du PLUVICTO, c'est l'étude VISION qui a montré un gain de survie pour les patients qui ont été traités, avec 12 % des patients qui ont été exclus par des critères de positivité du PSMA qui avaient été définis. Ils nécessitaient une fixation de PSMA sur les différentes lésions, avec une expression considérée comme suffisante, en sachant que le *cut off*, c'est la fixation hépatique.

Aujourd'hui, le PSMA marqué au gallium 68 est un outil théranostique majeur pour la sélection des patients avant traitement par radiothérapie vectorisée. À l'heure de la médecine personnalisée, on ne peut pas imaginer traiter tous les patients, mais il est impératif qu'ils bénéficient de cette sélection au préalable, et ce d'autant que cela rentre dans le libellé de l'indication du PLUVICTO.

La limite qui a été relevée, c'est la justification des critères de sélection, comme la positivité de la TEP au PSMA, avec différents critères de positivité en fonction des études. Il y a l'étude VISION. Il y a l'étude TheraP qui a utilisé des critères un peu différents et encore plus sélectifs, avec 27 % des patients qui ont été exclus, mais une meilleure efficacité thérapeutique.

En conclusion, pour cette partie, c'est un examen indispensable pour sélectionner les patients PSMA positifs. Il n'y a pas d'équivalent disponible aujourd'hui. Les limites, c'est effectivement la justification de critères de sélection des patients. En conclusion, dans cette indication, la TEP au PSMA contribue à répondre à un besoin médical non couvert, identifié dans la stratégie diagnostique. Il a une efficacité globale forte, un impact important sur la prise en charge. Le petit bémol, c'est qu'il y a des travaux d'harmonisation et d'optimisation des critères de sélection qui sont débutés, mais qui sont à poursuivre.

Enfin, la dernière diapositive, c'est la conclusion globale de la commission diagnostic après vote pour les trois indications du LOCAMETZ : la sécurité est forte, l'efficacité diagnostique globale est forte et l'impact sur la prise en charge est important. Je vous remercie.

M^{me} LE GUIDEC, Présidente de la HAS.- Merci beaucoup. On va donner la parole au Professeur Crouzet et on réserve les questions pour l'ensemble, pour vous deux, ensuite. Merci.

Pr CROUZET.- J'ai oublié de vous envoyer ma présentation, mais ce n'est pas grave, on va le faire a cappella.

Globalement, pour la pathologie, on a rapidement rappelé le cancer de prostate, 50 400 cas par an en France, 8 100 morts, troisième cause de mortalité. Là, on évalue ce produit diagnostique dans trois indications :

- le bilan d'extension initiale chez les patients présentant un cancer à haut risque de d'Amico, et où effectivement, dans cette stratégie, un diagnostic précis est important pour définir la stratégie de prise en charge, notamment pour ce qui est des hauts risques, et ce qui nous intéresse en clinique au plus haut point, c'est l'extension des

curages, avec les atteintes ganglionnaires. C'est là où cet examen va prendre tout son sens,

- la récurrence biologique des patients qui ont été déjà traités, soit par chirurgie, soit par radiothérapie, soit par les deux, et qui récidivent. En gros, la population cible des patients traités d'un cancer de prostate, c'est environ 20 % des patients qui vont récidiver. Evidemment, plus le cancer était agressif au départ et plus la proportion de récurrences est importante. Cette récurrence est effectivement un moment charnière dans la prise en charge des patients, puisque l'évolution suivante, c'est l'évolution métastatique et donc incurable. On est dans cette phase où l'identification précoce et précise des zones de récurrence permet d'envisager des traitements de rattrapage qui, dans certaines situations, peuvent remettre les patients en rémission dans 75 % des cas, ce qui effectivement change complètement la donne vis-à-vis de la suite de l'évolution,
- la troisième indication évaluée aujourd'hui, c'était l'identification des patients atteints d'un cancer de prostate résistant à la castration métastatique, qui sont en évolution de toutes les lignes thérapeutiques. Ils ont eu les hormonothérapies, hormonothérapie de deuxième génération, la chimiothérapie, et ils reprogressent. Effectivement, le produit est là pour sélectionner les patients qui peuvent bénéficier de PSMA thérapeutique chez ces patients en récurrence.

Actuellement, les stratégies et les recommandations pratiques dans le bilan d'extension initial, cela a été rappelé, notamment dans les recommandations de l'Association française d'urologie ou de l'association européenne, mais américaine, c'est à peu près la même chose. Le bilan initial, c'est scintigraphie et scanner thoraco-abdomino-pelvien, possibilité de TEP scanner à la choline, mais avec un niveau de preuve faible sur son apport et une recommandation forte sur le fait que le TEP au PSMA est bien meilleur que la scintigraphie ou que le TEP à la choline.

Dans le cadre de la récurrence biologique, le bilan actuel a été également rappelé. C'est une IRM locale et surtout une TEP scanner à la choline ou au PSMA compassionnel, si le TEP à la choline était négatif.

Enfin, pour les patients métastatiques résistants à la castration, pour lesquels se pose une question de traitement au lutécium PSMA, pour l'instant, il n'y a pas d'autres examens disponibles existants et cela a été rappelé, le TEP scanner au PSMA est l'examen d'entrée pour le traitement.

L'existence de comparateurs pertinents dans le bilan d'extension initiale, comme on l'a rappelé, le TEP au PSMA est supérieur à la scintigraphie osseuse, et également à la choline, avec une meilleure détection des métastases ganglionnaires et à distance. Ce niveau de preuve est fort. Dans ce qui est de la récurrence biologique, les patients qui sont récurrences après primo traitement, le TEP PSMA a montré une supériorité au TEP scanner à la choline, et surtout, et c'est ce qui nous intéresse en tant que cliniciens, dans les PSA qui sont encore faibles. C'est chez les patients après chirurgie principalement, où on définit la récurrence entre 0,2 et 0,4 de PSA, c'est très bas. Les examens classiques, scintigraphies ou TEP à la choline,

sont souvent négatifs parce que la détection n'est pas assez fine et le TEP au PSMA apporte un bien meilleur gain de diagnostic pour ces faibles PSA dans les phases précoces de récurrence. Encore une fois, pour les patients candidats pour un PSMA thérapeutique, il n'y a pas d'autres examens disponibles.

Quand on regarde pour la couverture des besoins, effectivement, dans le cadre du diagnostic initial pour les cancers à haut risque, le besoin est partiellement couvert. Dans les récurrences biologiques des patients déjà traités par chirurgie ou radiothérapie, pareil, le besoin est partiellement couvert. Et dans l'identification des patients atteints d'un cancer de prostate résistant à la castration métastatique, pour l'instant le besoin n'est pas couvert puisqu'il n'y a pas d'équivalent à cet examen.

Lorsque l'on regarde le besoin, on l'a dit.

Pour ce qui est des points critiques et des données disponibles, toutes les études sont en faveur du PSMA dans les trois indications. Si on veut, encore une fois, cela a déjà été levé et nécessitera des ajustements, des recommandations de prise en charge des sociétés savantes, en diagnostic initial, le TEP scanner au PSMA va permettre d'avoir une meilleure stadification initiale du cancer et donc adapter des curages à des extensions ganglionnaires supérieures à ce qui fait en standard actuellement, cela a été montré sur des études avec une adaptation des curages dans les phases initiales.

Le point qu'il faudra définir par les sociétés savantes, c'est dans les cas de métastases détectées infraclinique et non détectable au scanner notamment, de ne pas classer directement ces patients en métastatique, et de leur proposer tout de même un traitement local, avec probablement le traitement secondaire des métastases. C'est à définir parce que cela pourrait constituer une perte de charge pour ces patients qui, avec le bilan actuel standard, scanner scintigraphie, auraient été traités localement de leur cancer à haut risque, encore une fois. Le PSMA pourrait détecter des micro-métastases plus précocement. Il est donc important que nous définissions, par les recommandations, les stratégies de prise en charge chez ces patients. Mais c'est le seul bémol dans cette indication.

Pour ce qui est des récurrences après primo traitement, encore une fois, cet examen diagnostique apporte un taux de positivité et de détection des récurrences bien supérieures à la fluorocholine, notamment pour les PSA qui sont très bas. C'est une possibilité de traitement de rattrapage, qui a été nettement augmentée dans les études présentées, puisque les patients pouvaient bénéficier d'un traitement de rattrapage sinon, ils auraient eu plutôt une hormonothérapie palliative.

Dans les points un peu faibles de la littérature présentée, c'est sur l'absence d'un groupe contrôle et parfois la définition qui était un peu incertaine de la récurrence biologique, et/ou la validation histologique qui n'était pas constante dans toutes les études. Mais globalement, la positivité et l'apport étaient très nets.

Dans la dernière indication : l'identification des patients métastatiques résistant à la castration, candidats à un traitement par lutécium PSMA. Là également, l'examen permet de sélectionner les patients candidats. On regrette évidemment qu'il n'y ait pas cette étude

comparative pour les patients négatifs au TEP PSMA pour bien montrer l'apport de sélection. Mais effectivement, de toute manière, il faut bien sélectionner ces patients, et comme on va traiter avec un marqueur PSMA, l'expression du PSMA paraît tout à fait logique pour sélectionner les patients.

Globalement dans les trois indications évaluées, le LOCAMETZ a apporté un bénéfice clair. Il y a quelques points faibles, mais qui seront effectivement précisés par les sociétés savantes, juste pour les stratégies de prise en charge, notamment au stade initial pour les patients à haut risque, sinon, l'apport est très net.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Je sais que Monsieur Moreau de l'ANSM est avec nous, peut-il nous apporter des précisions sur l'avis de l'ANSM ? Sur les petites différences entre les molécules.

M. MOREAU, ANSM.- Merci beaucoup. C'est la question à un million, mais mon rôle est à la fois d'être à l'EMA et d'être agent de l'ANSM. Souhaitez-vous avoir la vision de l'ANSM ou la vision du CHMP ?

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Les deux.

M. MOREAU, ANSM.- Ça va être une position un peu schizophrène de ma part. Je vais commencer par la raison pour laquelle le CHMP a accepté l'autorisation de mise sur le marché de traitement. Au niveau de l'EMA, nous avons déjà reçu la firme pour un avis scientifique, mais cet avis scientifique ne correspondait uniquement qu'à la dernière indication, l'identification des patients qui sont atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique et chez les patients qui pouvaient recevoir du lutécium.

Le produit a évolué, comme vous le savez, parce que l'indication était considérée comme trop large, puisque je crois me souvenir que l'indication initiale était l'identification des lésions positives au PSMA chez des patients atteints de cancer de la prostate. L'indication était très large. Au fur et à mesure de l'évaluation, nous avons demandé à la firme d'affiner ces propositions. Finalement, nous avons plus ou moins collé aux résultats qui étaient issus de ce dossier mixte, parce que c'était un dossier à la fois basé, comme déjà rappelé, sur de la bibliographie et sur l'étude VISION.

C'est pour cela que nous avons abouti à ces trois indications qui sont finalement plus restreintes que celles initialement proposées, à savoir la stadification chez les patients à risque avant traitement, la suspicion de reflambée de certains patients, et les patients atteints de cancer de la prostate hormono-résistant métastatique.

De mon côté, j'ai eu aussi des discussions avec mon agence. L'agence avait une position un peu plus conservatrice, à savoir qu'elle souhaitait des études de bioéquivalence parce qu'encore une fois, le produit commercialisé n'était pas le produit qui avait été testé, notamment dans l'étude VISION, mais aussi un comparateur.

Je retourne du côté EMA. L'absence de comparateurs n'a pas été considérée comme point bloquant parce qu'*in fine*, les résultats ont été comparés à des standards de vérité. La

discussion du CHMP a aussi été qu'il n'y avait sur le marché, et autorisé de façon centralisée, aucun produit ne ciblant le PSMA, avec un tel mécanisme d'action. C'était donc compliqué de rejeter la proposition de la firme, tout en sachant encore une fois qu'au niveau du CHMP, nous n'évaluons pas les dossiers en faisant du bénéfice-risque relatif, mais un bénéfice-risque vraiment absolu.

Concernant l'utilisation du produit qui était censé être commercialisé, le CHMP a pris connaissance de ces recommandations et des recommandations de l'EMA et des *guidelines* qui expliquent qu'une étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire. Sauf si les produits sont administrés par voie intraveineuse, et sauf si une interaction possible avec un excipient était attendue, ce qui n'était pas le cas de ce côté.

Côté CHMP, en reprenant finalement les conclusions qui viennent d'être proposées et présentées par les deux experts, le CHMP, a considéré que côté activité et côté efficacité, mais aussi côté tolérance, le bénéfice-risque pouvait être considéré comme positif dans une indication plus restreinte. Evidemment, nous n'avons pas pris en compte que le produit était commercialisé et avait reçu une autorisation positive de la FDA et d'autres agences, je crois me souvenir de l'agence australienne ou néo-zélandaise. Mais pris dans leur ensemble, toutes les données ont permis un vote positif au CHMP.

Une seule personne à proposer ce qu'on appelle une opinion divergente. L'opinion divergente est proposée par un des membres du CHMP qui ne reconnaît pas, et c'est toujours un peu compliqué de mon côté, de signer ce genre d'opinions divergentes. Il ne reconnaît pas l'avis du CHMP. J'étais le seul.

De mon côté ANSM, maintenant, je comprends que d'autres produits que l'agence n'aurait déjà pas permis de telle autorisation de mise sur le marché, avec des dossiers aussi mixtes que celui-là. C'est la raison pour laquelle, de mon côté, j'ai suivi l'avis plus conservateur de l'Agence française, qui considérait encore une fois qu'il fallait que l'agence devait être rassurée et souhaitait ces études de bio-équivalence, et une comparaison contre comparateur.

De mon côté, c'est un peu compliqué entre le CHMP et l'agence française. Le CHMP a été plutôt d'avis que ce produit était attendu aussi, que finalement il y avait un besoin en Europe de produits standardisés, ce qui n'était pas encore le cas. C'est la raison pour laquelle le bénéfice-risque a été considéré positif, contrairement à l'évaluation qui a été faite par l'Agence française.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci Monsieur Moreau. La différence est-elle sur le récepteur ou sur le marquage ?

M. MOREAU, ANSM.- Quand vous parlez de différences, c'est-à-dire ?

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Vous dites qu'il y a une différence entre les différentes molécules utilisées, c'était surtout sur le mode de marquage, j'imagine ?

M. MOREAU, ANSM.- Oui, bien sûr. C'est sur le mode de marquage.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Ce n'est pas sur la molécule elle-même ?

M. MOREAU, ANSM.- Non, bien sûr que non. Comme je vous le rappelais, le CHMP a considéré tout de même, comme il a été rappelé par la première experte, que les molécules étaient les mêmes. Cette extrapolation a été plus facile à comprendre au niveau du CHMP.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Parce que le produit est fait d'une molécule et de son marquage avec isotope.

On va laisser maintenant les membres des deux commissions poser leurs questions aux experts. Madame Castaigne.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais une question concernant les faux positifs que vous avez mentionnés. J'ai vu à un moment une analyse de spécificité qui n'était pas terrible. Y a-t-il beaucoup de faux positifs avec ce marquage ?

M^{me} BODET-MILIN.- Il y a des faux positifs, un peu comme dans tous les examens de médecine nucléaire, en tout cas en TEP. Il y a des faux positifs qui peuvent être des fixations osseuses, des signaux osseux avec de l'expérience que l'on arrive à identifier. On a une fixation des ganglions stellaires, pareil, ce sont des choses que l'on arrive à identifier. Mais au même titre que la choline a des fausses fixations ganglionnaires qui ont tendance à diminuer dans le temps et pour lesquels on a appris à interpréter, il y a des faux positifs. C'est une réalité.

Cela explique aussi que dans certaines études, la spécificité soit moins bonne, avec des sensibilités très bonnes et des spécificités qui sont moins bonnes. Mais oui, il y a des faux positifs. Il y en a avec le PSMA gallié. Je dirais qu'il y en a encore plus avec le PSMA fluoré qui est le RADELUMIN qui est l'autre molécule qui est autorisée. Mais après, dans une activité de médecine nucléaire, ce sont des choses que l'on apprend à identifier, que l'expertise et l'habitude nous apprend à identifier.

Avec le gros traceur habituel, qui est le FDG, qui est notre traceur de référence, qui concerne 80-90 % des examens de médecine nucléaire, c'est pareil. Il y a des faux positifs qu'on a appris à mettre en évidence. C'est un peu la réalité de beaucoup d'examens d'imagerie, d'être en mesure d'appréhender un contexte clinique, de connaître les fixations, les limites aux fixations et quand il y a des doutes, d'avoir une discussion qui est intelligente avec les RCP pour adapter et être en mesure de bien définir les lésions.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci beaucoup, Professeur Crouzet, vous pouvez nous dire un mot sur ce sujet ?

P^r CROUZET.- Des faux positifs, oui, effectivement, il y en a dans tous les examens de médecine nucléaire. C'est ce que ce qu'on apprend à identifier et à surveiller, notamment, lorsqu'il y a des discordances, c'est-à-dire des métastases qui semblent complètement inadaptées, c'est-à-dire pas du tout dans le contexte qu'on s'attend à voir. Effectivement, ceux-là, on les surveille et on ne les considérera pas forcément comme des métastases. Initialement. On l'a sur la choline, on l'a sur la scintigraphie, on en a sur chaque examen de médecine nucléaire.

Ce n'est pas plus que les autres. On en a même l'impression qu'il y en a plutôt moins et, elles sont plus reconnaissables.

Dans les démarches RCP, dans les ré-analyses de dossiers, ce n'est pas forcément un point bloquant ou un point qui est plus gênant que ce qu'on avait déjà avec les examens précédents. De toute façon, la corrélation entre tous ces examens permet aussi parfois de les éliminer. D'un point de vue clinique, cela ne gêne pas forcément.

C'est ce que je disais aussi en introduction dans les patients à haut risque, quand le TEP PSMA voyait des fixations infracliniques, non visibles sur les imageries conventionnelles, ce ne pas changer les attitudes de traitement. C'est ce que je vous disais sur les recommandations que l'on fera au niveau des sociétés savantes, pour les utiliser plutôt dans la stadification, dans le bilan d'extension initial, comme plutôt une adaptabilité des curages et des traitements curatifs plutôt que d'éliminer des patients de la file active, de traitement de première attention.

Mais oui, les faux positifs existent, mais ils ne gênent pas trop.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- D'accord Merci Monsieur Thierry.

M. THIERRY, membre de la CT.- Merci. Je suis le représentant des usagers à la CT. Dans les trois indications, pouvez-vous faire un récapitulatif sur la démonstration actuelle, en l'état du dossier, de l'impact sur la PFS et l'OS ?

Aussi, en deuxième question, c'est une confirmation pour Monsieur Crouzet, j'ai compris que dans le *staging*, il y avait un risque de surtraitement systémique chez des patients qui auraient des petites métastases. Ai-je bien compris ?

Pr CROUZET.- Exactement. Comme cet examen est beaucoup plus performant que ce qu'on a jusqu'à présent, scintigraphie et scanner pour la plupart des examens, ou TEP scanner choline, l'impact sur la prise en charge et sur les résultats oncologiques n'est pas démontré. On n'a pas les données cliniques sur ce qu'apporte en bénéfice, vous disiez en survie globale ou en survie sans récurrence. Cette donnée, on ne l'a pas. On sait qu'il fait mieux en diagnostic, on sait qu'on voit mieux les atteintes, mais qu'est-ce que cela apporte en termes cliniques ? La donnée n'est pas encore disponible. Déjà parce que l'examen n'était pas encore disponible en France, et dans pas mal de pays, même si cela a été validé dans beaucoup de nos voisins un peu plus précocement. Il y a des données qui sortent.

Ce que l'on sait par contre, c'est qu'effectivement, détecter des micro-métastases qui n'auraient pas été vues avec le bilan actuel fait poser la question de la prise en charge de ces patients. Sont-ils considérés comme métastatiques et du coup on les bascule directement dans le groupe des patients métastatiques d'emblée, chez qui, effectivement, même si certaines études l'ont montré, il peut y avoir un bénéfice et il y en a même un démontré sur un traitement local ? Toutes les données de survie, toutes les données de récurrence, toutes les données d'efficacité ont toutes été publiées avec les bilans scintigraphie, scanner.

On a très peu de données sur l'apport clinique du TEP scanner PSMA, dans le bilan d'extension initiale des patients avec un cancer à haut risque. Encore une fois, c'est pour cela que les sociétés savantes devront bien préciser les cas de figure de ces prises en charge.

Par contre, ce qui a été montré, c'est qu'on avait une adaptabilité du traitement local, typiquement le curage ou le champ d'irradiation. Puisque si on voit des ganglions positifs qui auraient été hors du champ d'irradiation initiale ou hors de la zone de curage. Ceux-ci sont réintégrés. Des études l'ont montré. Cela a permis d'adapter les curages.

Là, on ne peut que voir un gain en termes curatif pour les patients, parce qu'évidemment, si on laisse un ganglion positif, forcément la récurrence est inéluctable. Dans le cadre de la prise en charge initiale, cela ne peut qu'apporter un bénéfice clinique avec cette prescription, sur les patients avec des métastases qui n'auraient pas été détectées.

Dans le cadre des récurrences, par contre, là, on n'a pas vraiment d'équivalent. On sait qu'il détecte mieux. Dans ces cas précis, la sélection se fait vraiment entre patients qui peuvent bénéficier d'un traitement de rattrapage, et patients qui doivent basculer sur un traitement systémique hormonal, bien sûr, on n'est pas en (inadmissible 1.14.25) générale, puisque l'évolution est déjà métastatique, osseuse ou ganglionnaire à distance. Ceux-là ne tireront pas de bénéfice d'un traitement de rattrapage. Là, pour le coup, le bénéfice est très clair. Il n'y a pas vraiment de danger dans cette catégorie.

Pour la troisième, c'est juste le test de sélection pour le PSMA thérapeutique. Là, ça sort de la capacité de diagnostic de cet examen, puisque ce qui nous manquerait d'un point de vue PFS et OS, ce serait une étude même pas randomisée, mais traiter tous les patients en récurrence d'un cancer métastatique, résistant à la castration, qui aurait passé toutes les lignes de traitement chez qui on veut faire une TEP PSMA thérapeutique au lutécium, pour voir qu'il y a un vrai bénéfice à identifier les patients exprimant le PSMA par rapport à ceux qui ne l'exprimeraient pas. Cette donnée, on ne l'a pas, mais cela impliquerait de traiter tout le monde pour voir qu'effectivement, ceux qui sont sélectionnés par le TEP scanner auraient une survie meilleure, ce qui paraît logique sur la pratique.

Mais le problème, c'est que l'AMM du lutécium nécessite une TEP PSMA de validation. Forcément, si le TEP ne fixe pas, on n'est pas censé le faire. Ce serait la vraie étude de démonstration irréfutable qu'il faut bien les sélectionner par cet examen.

Effectivement, on n'a pas de données pour la PFS et l'OS, pour le PSMA dans les patients sélectionnés. Pour l'instant, ces données, on ne les a pas.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS. - Madame Hadjaji, je vais vous demander de répondre plus brièvement pour les experts, parce qu'il y a pas mal de questions encore.

M^{me} HADJAJI. - J'ai une question toujours sur la même thématique. Sait-on si la TEP PSMA permet de distinguer des lésions cancéreuses indolentes de lésions cancéreuses actives ? Quelles proportions de ces lésions positives ou TEP PSMA sont effectivement non-évolutives ?

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Madame Bodet ou Monsieur Crouzet. Je crois que vous allez loin, parce que c'est un examen qui débute. Je ne suis pas sûre...

M^{me} BODET-MILIN.- Là, je ne vais pas pouvoir répondre à votre question parce que normalement, si on a une surexpression du PSMA, c'est qu'on est sur des cellules tumorales ou dysplasiques que ce sont des cellules actives. Donc sur les études qui ont pour *gold standard* de l'histologie, il y a eu une véritable vérification sur les données anapath. Sur toutes les études qui ont un *gold standard* qui est plutôt imagerie et suivi thérapeutique, on a considéré un vrai positif dès lors que la lésion disparaissait au moment du suivi thérapeutique, et que l'on imaginait avoir eu tout de même un gain thérapeutique et une efficacité, donc plutôt en faveur de la maladie tumorale active.

De la même façon, les patients qui ont été traités par lutécium PSMA, pour lesquels on a un bilan initial qui montre une cartographie lésionnelle qui est généralement très importante parce que ce sont des patients multi-métastatiques, ceux qui ont bénéficié d'un suivi thérapeutique par le PSMA, il n'y en a pas beaucoup parce que cela ne peut se faire que dans le cadre de demandes d'accès compassionnel, on voit aussi qu'il y a une disparition ou une diminution des lésions.

J'aurais tendance à dire que ce qu'on voit, c'est de la maladie active et pas de la maladie dormante. Après, je ne peux pas en avoir la preuve absolue. Je ne peux pas vous répondre de façon formelle à cette question.

P^r CROUZET.- Effectivement, je confirme. La différence pourrait se faire uniquement sur l'évaluation locale, c'est-à-dire pour évaluer dans la prostate la fixation du PSMA dans le diagnostic local de la maladie. Effectivement, cela pourrait fixer sur des patients qui ont des cancers de faible risque, qui actuellement sont surveillés. Là, on pourrait avoir une fixation sur des cancers que l'on pourrait considérer comme indolents, ou non à traiter dans l'immédiat.

Par contre, sur des métastases, par définition, si elles fixent, c'est qu'elles sont actives effectivement. Théoriquement, il n'y a pas de stade indolent sur des métastases. Même si parfois elles évoluent lentement, elles évoluent toutes.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci. Monsieur Trinh Duc.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais poser une question aux experts par rapport au PSMA marqué au fluor. Monsieur Crouzet dit que le champ n'est pas complètement couvert parce qu'il est complémentaire au PSMA marqué au fluor. Par ailleurs, Madame Bodet, les générateurs au gallium, c'est un par région, un par CHU, un par quoi ? Cela fait tout de même une différence. En conclusion, quelle est la différence entre RADELUMIN et ce produit ?

M^{me} BODET-MILIN.- Je vais peut-être débiter la réponse. La différence en termes de performance, je pense qu'il n'y en a pas. Aujourd'hui, le RADELUMIN est produit en France, à Paris. C'est un laboratoire qui produit la molécule à Paris. Vous prenez le centre de Brest, compte tenu de la distance géographique il ne peut pas bénéficier du RADELUMIN. C'est une molécule qui marche bien, mais pour laquelle aujourd'hui, on a une couverture territoriale qui est insuffisante, et qui ne permet pas l'équité pour tous les patients. Parce qu'en fonction de

la distance par rapport au site de production, on peut ou on ne peut pas avoir la molécule. C'est en ce sens que le besoin est considéré comme partiellement couvert.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Juste la demi-vie, c'est-à-dire que ce sont des produits qui se désintègre et qui ont une demi-vie très courte, de quelques heures.

M^{me} BODET-MILIN.- UDEC, Présidente de la HAS.- Ça va partir de Paris avec une activité qui est importante, et ça va arriver à Brest. La période, c'est 110 minutes. Au bout de 110 minutes, l'activité a diminué de moitié. Pour pouvoir fournir Brest, il faudrait que cela parte de Paris avec des activités trop importantes qui aujourd'hui ne peuvent pas être produites par le laboratoire.

Avec la molécule marquée au gallium 68, le fait d'avoir un générateur sur place par certains services de médecine nucléaire, ce n'est effectivement pas l'ensemble des services. Aujourd'hui. C'est surtout réservé au CHU, mais il y a quelques centres périphériques et quelques centres privés qui en bénéficient. Cela permet d'avoir une production autonome et de disposer, quand on en a besoin, de la molécule. C'est tout de même une commodité et il y a une vraie complémentarité aujourd'hui de couverture territoriale d'avoir les deux molécules.

Ensuite l'autre indication, c'est que dans la troisième indication, le PSMA fluoré, le RADELUMIN, ne peut pas être utilisé, en tout cas n'a pas l'autorisation d'être utilisée pour la sélection des patients pour la thérapie avec le LUVICTOR.

J'espère avoir à peu près répondu à votre question.

P^r CROUZET.- Même remarque pour moi effectivement. La différence entre les deux marqueurs, il ne devrait pas y en avoir. Théoriquement, le fluor ou le gallium devrait montrer à peu près les mêmes résultats. Effectivement, pour la couverture du pays, la disponibilité des deux molécules semble assez logique et couvre plus les besoins de logistique. Effectivement, le fluor n'est pas indiqué pour la sélection des patients pour le lutécium thérapeutique.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Y a-t-il d'autres questions ? Madame Gourio ?

M^{me} GOURIO, membre de la CNEDiMTS.- J'avais une question par rapport aux résultats de l'étude Hotta. Si je comprends bien, c'est une étude qui s'est adressée à des patients qui ont eu un résultat positif au test PSMA, mais également à des patients qui avaient un résultat négatif, donc qui étaient exclus de l'étude VISION, et pour lesquels on leur a proposé un traitement ciblant le PSMA. Ma question était avez-vous une explication sur le fait que finalement, il n'y avait pas de différence de survie globale sur ces deux populations ? Alors que l'objectif était de pouvoir identifier la meilleure population qui allait répondre aux traitements, finalement la population sur laquelle on attendait qu'ils ne pourraient pas répondre au traitement, ils ont une survie sans progression équivalente. C'est une étude rétrospective.

M^{me} BODET-MILIN.- Oui. En fait, c'est une étude rétrospective qui avait pour objectif de valider ou de vérifier que les critères VISION faisaient bien. Ils ont pris une population de

patients traités dans un centre, et ils ont regardé dans ces patients ceux qui répondaient aux critères de l'étude VISION et qui auraient bénéficié du traitement selon le protocole VISION, et ceux qui ont été traités, mais qui ne répondaient pas aux critères de VISION. 10 % des patients globaux auraient été exclus selon les critères VISION.

Ils ont montré tout de même qu'il y avait des différences significatives de décroissance des PSA entre les patients qui auraient été traités selon VISION et les 10 % d'exclus, une différence significative dans la survie sans progression en fonction du taux de PSA. Le HR n'était pas significatif, mais on avait tout de même une survie globale qui avait une tendance à être plus courte dans la population de patients traités, selon VISION que la population exclue, parce qu'il y avait une survie globale à 9,6 versus 14,2.

Effectivement là, pas de différence significative de survie, mais tout de même des tendances à montrer qu'il faut sélectionner ces patients. C'est probable que les critères VISION ne soient pas les critères optimaux, mais il faut bien en définir pour traiter les patients.

Dans d'autres études qui ne sont pas présentées ici, qui ont utilisé non pas le PSMA dans cette formulation, mais dans l'anticorps anti-PSMA marqué par du lutécium 177, les patients ne bénéficiaient pas de sélection, on traitait tous les patients. Dans ces études, il a été montré une différence significative de survie entre ceux qui fixaient le PSMA avant le traitement, de ceux qui ne fixaient pas. Là, ce sont des études qui sont plus antérieures et qui n'utilisent pas la même molécule. C'est pourquoi elles ne sont pas montrées ici, mais il y a certainement un bénéfice à la sélection. Après, il y a tout un travail à faire et à optimiser sur ces critères de sélection.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Très vite parce que nous avons pris du retard.

M. LUTON, membre de la CT.- En trois secondes, qu'est-ce qui justifierait des études de bioéquivalence ? Puisque finalement vous dites que ce qui est testé et ce qui est administré, ce n'est pas tout à fait la même chose. Pourquoi, dans d'autres situations, il a fallu faire des études de bioéquivalence et pas là ?

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Sur les produits marqués, je ne crois pas que l'on fasse des études de bioéquivalence à ma connaissance, mais peut-être que Monsieur Moreau peut nous répondre.

M. MOREAU, ANSM.- Je confirme. Au niveau au niveau de l'Agence européenne et selon les guidelines, on ne demande pas de bioéquivalence avec des produits administrés de cette façon.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Parce que ce n'est pas tellement la molécule elle-même, c'est le marquage qui est différent, la façon dont l'isotope est accroché.

Je crois qu'on va procéder au vote. Je voudrais d'abord savoir si la commission est d'accord. En commission diagnostic, nous avons discuté de savoir si nous votions indication par indication ou globalement.

Ce qu'il faut savoir et se remémorer, c'est que ce produit ne sera en aucun cas remboursé. Ce qui est pris en charge, c'est l'acte dans les indications qu'on va déterminer. Évidemment, il y a une revendication de SMR et d'ASMR, mais ce qu'il faut savoir, c'est que simplement les conséquences de cette cotation, c'est simplement la prise en charge de l'acte, et qui sera un acte. Il n'y aura pas trois actes.

Ce qu'on peut dire déjà là, Sophie, ou quelqu'un, peut-il rappeler les revendications ? Je demande aux deux experts, Professeur Crouzet et Professeur Godet Milin, de bien vouloir sortir avant. Merci beaucoup de votre présence.

(Sébastien Crouzet et Caroline Bodet-Milin quittent la séance)

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Voulez-vous afficher la revendication.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est tout en haut : pas d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau V, absence d'amélioration médicale rendue.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Je rappelle que tous les actes de médecine nucléaire sont à 100 %, parce qu'ils dépassent le seuil de ce qui peut être pris à moins de 100 %. Ils sont pris ou ils ne sont pas pris.

Deuxièmement, qu'il n'y a pas d'ASMR puisque c'est l'acte qui est remboursé, enfin qui n'a pas d'impact sur le prix, sur la négociation de prix. C'est pour cela que même s'il y a des subtilités, et on le comprend très bien, entre les trois indications, ma proposition est de voter les trois ensemble vu les répercussions sur la prise en charge. C'est la proposition aussi de la commission diagnostic. Ceci peut-il être considéré comme consensuel ?

Deuxièmement, le comparateur est la chimie.

M^{me} KELLEY, pour la HAS. Pour le coup, à la CT, de manière générale, on met un comparateur uniquement quand on a vraiment des comparaisons versus comparateur, sinon on met dans la stratégie diagnostique. C'est peut-être plus simple.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- OK.

M. CLANET, Vice-Président de la CT.- Qu'avait-on donné à RADELUMIN, s'il vous plaît ?

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- RADELUMIN si vous voulez rappeler

Un chef de Projet, pour la HAS.- Il y a une seule indication, en effet. C'était ASMR V.

Un chef de Projet, pour la HAS.- RADELUMIN, c'était une ASMR IV, par rapport au comparateur de l'étude.

Un chef de Projet, pour la HAS.- dans la deuxième indication.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- C'était ASMR IV, mais ce n'était que sur les récidives, c'est ça ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui, dans une seule indication.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Il y avait une seule indication ASMR IV par rapport à la Choline.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Si tout le monde est d'accord, je vous propose déjà de voter pour le SMR. On vote sur le SMR revendiqué qui est important, ensuite on diminuera. Qui est favorable à un SMR important ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On va appeler chaque personne et vous nous indiquez. La proposition qu'on vous fait sur la slide, c'est de voter pour ou contre les revendications du laboratoire. C'est important V, en un seul vote.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Oui, tout d'un bloc. Les trois indications réunies, dans la mesure où il n'y a pas d'impact, il n'y aura pas de différence sur la prise en charge en fonction de l'indication. Elle sera spécifiée, mais il n'y aura pas de différence. C'est pour cela que c'est ce que je disais tout à l'heure : on vote tout d'un bloc, d'abord le SMR par ordre de diminution et de même l'ASMR. Allez-y, vous dites dans l'ordre SMR et ASMR.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Je croyais qu'on votait pour ou contre la proposition du laboratoire.

M^{me} ADENOT, Présidente de la CNEDiMTS.- Pour être clair pour le vote, ce qui est proposé, c'est de dire que tous les membres, parce que pour la CNEDiMTS, comme il y a trois points, que ce soit bien clair. Comme vous le voyez en haut de la planche, l'ISP, le SMR et l'ASMR qui ont été revendiqués par l'industriel. L'idea, c'est que chacun vous vous positionnez sur l'ensemble des éléments, vous votez les trois trucs, soit oui ou non pour l'ISP, sur le SMR faible, modéré ou important, et pour l'ASMR I, II, III, IV et V, est-ce que c'est plus clair comme ça ?

Une intervenante.- L'ISP, s'ils n'en ont pas revendiqué, on ne peut pas en donner, donc on n'a pas besoin de voter l'ISP.

M^{me} ADENOT, Présidente de la CNEDiMTS.- Comme ça, c'est plus vite fait. Il ne reste plus que SMR et ASMR. Est-ce clair pour tous les membres de la CNEDiMTS ? D'autant plus que vous êtes habitués à ce qu'on ne monte pas, comme c'est revendiqué en ASMR V. Mais je sais que la CT le fait. C'est pour cela que je le redis. C'est clair pour tout le monde ? Madame Zohar ?

M^{me} ZOHAR, membre de la CNEDiMTS.- Vous pouvez revenir sur la définition de l'ASMR, parce que pour moi, j'inverse.

M^{me} ADENOT, Présidente de la CNEDiMTS.- Avant de répondre, c'est Madame Zohar qui démarre, et vous avez spécifié que vous avez bien fait un tirage au sort parce que cela n'a pas été dit, merci. C'est par la lettre Z que ça démarre. Madame Zohar.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Pour l'ASMR V, ce n'est pas d'amélioration du service médical rendu.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 22

SMR modéré : 9

ASMR V : 29

ASMR IV : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 31 votants. Il y avait 22 voix pour un SMR important, 9 voix pour un SMR modéré. Concernant le niveau d'ASMR, il y a 29 voix pour un niveau d'ASMR V et 2 voix pour un niveau IV.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci beaucoup.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Nous vous proposons d'adopter cet avis.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- On considère l'avis adopté sur table avec un SMR important et une ASMR V. Merci beaucoup.

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