



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 janvier 2024

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 : PYLCLARI 1000 - 1 500 M Bq/mL (piflufolastat (18F)) (CT-20528) CURIUM PET France

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On les voit ensemble. Ça permet d'éviter aux experts de passer deux fois.

Un chef de projet, pour la HAS.- On vous propose que le chef de projet du dossier et le chef de projet du SEAP, puisqu'il y a aussi le service des actes, fassent la présentation par produit pour qu'en termes de sténographie, ce soit simple. Par contre, les experts interviendront une fois pour toutes sur les thérapies, les stratégies et le diagnostic. On votera après.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer les Professeurs Crouzet et Huglo en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Huglo, nous attendons Monsieur Crouzet avant de pouvoir commencer l'analyse que nous ferons de façon groupée des deux traceurs, PYLCLARI et RADELUMIN.

Bonjour Monsieur Crouzet. Merci de vous associer, Monsieur Huglo, l'autre expert sur ce dossier est déjà présent. Nous allons donc évaluer les deux traceurs PYLCLARI et RADELUMIN de façon concomitante. Notre chef de projet va présenter chaque dossier. Ensuite, on vous donnera la parole et vous présenterez votre expertise sur les deux dossiers de manière à éviter de vous déconnecter et de vous reconnecter. Si cela vous convient, je donne la parole au chef de projet pour présenter les dossiers.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. On va commencer par le dossier PYLCLARI. Vous allez évaluer la demande d'inscription de la spécialité PYLCLARI, le piflufolastat marqué au ¹⁸F en solution injectable. Il s'agit d'un produit radiopharmaceutique qui se lie aux cellules exprimant le PSMA et indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positon (TEP) chez les adultes atteints de cancer de la prostate dans les situations cliniques suivantes :

- dans la stratification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à haut risque avec un traitement initial à visée curative :
- pour localiser une récurrence du cancer de la prostate chez les patients présentant une suspicion de récurrence basée sur l'augmentation des concentrations sériques d'antigènes prostatiques spécifiques (PSA) après un traitement initial à visée curative.

Ce produit a obtenu une AMM centralisée en juillet 2023 et vous avez octroyé un accès précoce post-AMM en novembre 2023.

Le laboratoire revient pour une demande d'inscription dans le droit commun et revendique un SMR important et une ASMR 4 dans la stratégie thérapeutique sans ISP.

Pour la stratification initiale, la stratégie diagnostic du cancer de la prostate se base sur les

recommandations françaises de l'AFU européenne de l'EAU. Dans le cadre du diagnostic initial, une évaluation clinique est effectuée via la palpation de la prostate avec un dosage du PSA et une IRM qui va permettre d'orienter la biopsie. La biopsie est l'examen pour confirmer le diagnostic orienté par l'IRM. Si la biopsie est positive, un bilan d'extension initiale est réalisé. Aujourd'hui, le bilan standard se base sur la TEMP/TDM + TDM TAP (thoraco-abdomino-pelvien). En option, peut être recommandée la TEP/TDM avec différents traceurs, tout d'abord la TEP/TDM à la fluorocholine majoritairement utilisée sur le territoire français et historiquement pris en charge dans le droit commun, mais également des TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA. Aujourd'hui, deux spécialités sont disponibles : le LOCAMETZ pris en charge dans le droit commun et le PYLCLARI uniquement pris en charge en accès précoce.

Pour la suspicion de récurrence, la TEP/TDM est également recommandée après la prostatectomie totale ou après radiothérapie. La TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA est recommandée en première intention. On retrouve les mêmes spécialités, le RADELUMIN, LOCAMETZ et PYLCLARI. Cette fois-ci, le RADELUMIN est pris en charge dans le droit commun.

Concernant les données pour PYLCLARI, je vais faire indication par indication.

Dans la stadification initiale, on ne retrouve qu'une seule étude, l'étude OSPREY, une étude de phase II-III, multicentrique, non comparative, mono-bras en ouvert, dont l'objectif principal est d'évaluer les performances diagnostiques de PYLCLARI pour déterminer la présence ou l'absence de métastases au niveau des ganglions lymphatiques chez 268 patients présentant un cancer de la prostate à haut risque.

Les résultats de performance diagnostique par rapport aux données histopathologiques montrent des valeurs de spécificité très élevées, entre 96 et 98 %, des valeurs de sensibilité plutôt faibles, entre 30 et 41 %, et des VPP et VPN assez élevés dans la détection des métastases au niveau des ganglions lymphatiques. On peut noter l'absence de comparaison versus d'autres examens diagnostiques disponibles, notamment d'autres techniques d'imagerie conventionnelles ou la TEP/TDM à la fluorocholine notamment, et l'absence de données d'impact sur la prise en charge des patients, puisqu'ici, on a uniquement des données de performance diagnostique. Ce sont les seules données que l'on a dans la première sous-indication, la stadification initiale.

Pour la seconde sous-indication en suspicion de récurrence, toujours cette étude OSPREY mais dans une seconde cohorte dont l'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques de PYLCLARI pour déterminer la présence ou l'absence de cancer de la prostate au sein des sites de métastase ou de récurrence locale chez 117 patients en récurrence locale d'un cancer de la prostate ou présentant une atteinte métastatique nouvelle ou progressive.

On retrouve les performances diagnostiques avec des valeurs de sensibilité et de VPP assez élevées dans cette seconde cohorte. A noter que les patients inclus dans cette cohorte B ne correspondaient pas exactement à ceux de l'indication puisque les patients avaient déjà été reconnus comme ayant une récurrence et non suspectés de récurrence qui correspond à l'indication exacte du produit.

La seconde étude dans cette seconde sous-indication est l'étude CONDOR de phase III,

multicentrique, non comparative, mono-bras en ouvert dont l'objectif principal était de déterminer le taux de localisation correct par patient de la récurrence du cancer de la prostate par rapport à un standard de vérité composite. Les patients inclus correspondent à l'indication de l'AMM. Concernant les résultats, le critère de jugement principal était le taux de localisation correct de la récurrence de 84,8 % à 87 % par rapport à un standard de vérité composite. On peut noter les résultats sur le critère de jugement secondaire de modification de la prise en charge thérapeutique chez 64 % des patients suite au résultat de l'imagerie.

La dernière étude pour PYLCLARI, il s'agit de l'étude PYTHON, étude de phase III multicentrique, comparative versus la fluorocholine, randomisée en ouvert et en croisé. L'objectif était de comparer les taux de détection de la récurrence du cancer de la prostate par patient par PYLCLARI versus la TEP/TDM à la fluorocholine chez 207 patients suspects d'une première récurrence suite à une augmentation de concentration de PSA. Les résultats du critère de jugement principal ont montré des taux de détection de la récurrence statistiquement supérieurs avec la TEP/TDM au PYLCLARI par rapport à la TEP/TDM à la fluorocholine, 60,4 % versus 41 %. On peut noter l'absence de validation par un standard de vérité des résultats des TEP/TDM à l'imagerie en utilisant les deux traceurs puisqu'ici, on ne compare que les taux de détection. On n'a pas la validité si un patient est positif à l'imagerie, est-ce qu'il est réellement positif ou pas, donc on n'a pas de validation par un standard de vérité. On note également l'absence de gestion de la multiplicité des tests qui rend impossible l'analyse statistique des résultats secondaires, notamment les données d'impact sur la prise en charge et d'autres données de performance diagnostique.

Je passe la main à Jean-Charles pour parler de l'évaluation de ces produits par la commission diagnostique puisque PYLCLARI est passé en commission diagnostique avant la CT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour et merci de prendre la parole.

Chef de projet du SEAP, pour la HAS.- Bonjour à tous. Pourquoi l'intervention ? Le but est de remettre en perspective le niveau de preuve des études qui ont été apportées dans chacun des deux dossiers, PYLCLARI et RADELUMIN. Le deuxième aspect, c'est que ces médicaments ont été étudiés et analysés par la Commission d'évaluation des tests diagnostiques qui a fait quelques conclusions. Je me fais leur porte-parole aujourd'hui auprès de la Commission de la Transparence.

PYLCLARI a deux indications, tout d'abord la stadification initiale. La question de l'évaluation, c'est : Est-ce que le PSMA, qui est en option du bilan d'extension standard, peut remplacer la fluorocholine qui elle-même est en extension du bilan standard. Si on pose le diagramme pico, la population cible, ce sont les patients en risque. L'intervention évaluée serait le bilan standard et en add-on, le PSMA, que l'on comparerait au bilan standard avec en add-on la fluorocholine. Les critères de jugement classiques pour le diagnostic, c'est l'impact sur la décision clinique et les performances diagnostiques, avec un temps de suivi de 6 à 12 mois compte tenu de la pathologie. Idéalement, ce que l'on rechercherait, ce que l'on aimerait obtenir pour avoir un niveau de preuve le plus élevé, ce sont des essais contrôlés randomisés avec un standard composite. Ce type d'étude, il n'y en a pas du tout. Dans la littérature, il n'en a pas été déposé par les laboratoires. Il y en a, mais pas pour les molécules qui ont été précédemment évaluées par la CT.

On pourrait se poser une deuxième question, c'est : Est-ce que l'ajout du PSMA au bilan d'extension standard améliore la prise en charge des patients, améliore la stadification initiale ? L'intervention ici serait le bilan standard plus PSMA comparé au bilan standard seul. Et là non plus, on n'a pas ce type d'études pour aucune des molécules qui sont en cours d'évaluation ou qui ont déjà été évaluées. Par contre, on a des études qui comparent directement et uniquement le PSMA au bilan standard. On n'a pas d'études qui se comparent à la prise en charge classique qui est déjà dans les recommandations de l'AFU.

On a une étude que vous aviez déjà vue au mois d'avril, l'étude Hofman, je ne reviens pas dessus. Ensuite, on a d'autres types d'études qui comparent seulement le PSMA à une des techniques du bilan standard ou des études non-comparatives. On en a deux dans le premier cas pour LOCAMETZ et quatre pour des études non comparatives. Où se positionne l'étude OSPREY ? Elle se positionne ici, comme vous l'a présenté le chef de projet. C'est un niveau de preuve plus restreint, plus limité que ce qui avait déjà été apporté par LOCAMETZ, qui est loin d'être le niveau de preuve optimal que l'on pourrait espérer pour l'évaluation de ce médicament diagnostique.

Pour la deuxième indication, c'est plus simple : Est-ce que le PSMA dans le bilan d'extension lors de la récurrence biologique, peut remplacer la flurorocholine, la fluciclovine ou pas d'imagerie du tout ? C'est conforme aux recommandations de l'AFU. Le PSMA est déjà positionné de cette façon. Des études qui comparent le bilan d'extension avec le PSMA au bilan d'extension avec un autre traceur, nous n'en avons pas qui nous apportent des performances diagnostiques. En revanche, nous en avons qui nous rapportent un taux de détection avec toutes les limites du taux de détection par rapport aux autres métriques, sensibilité, spécificité, VPP, VPN. Cette étude avait été vue lors de l'examen du RADELUMIN.

Vous avez d'autres designs disponibles, des études non-comparatives, c'est le cas pour le LOCAMETZ, qui rapportent uniquement un taux de détection et pas les métriques classiques des tests diagnostiques. Où se situe le PYLCLARI ? C'est la première étude mono-bras flurorocholine versus PSMA, l'étude Python, sauf erreur, et les deux autres études, l'étude OSPREY dans sa cohorte B et l'étude CONDOR, qui ne sont pas des études comparatives.

Une diapositive résumant la position du PYLCLARI par rapport à ce qui existe déjà et que vous avez déjà évalué dans chacune de ces deux indications.

Maintenant que je vous ai présenté ça, je vais me faire le porte-parole de la CEDiag. En fin d'examen de ces deux produits, elle est favorable au remboursement au regard des données disponibles, notamment en termes de performance, de sécurité et d'accessibilité territoriales, on y reviendra plus tard dans l'examen de ces deux dossiers, dans chacune des indications. En revanche, j'attire votre attention sur le fait qu'elle préconise aux membres de la CT de distinguer les deux indications dans l'attribution et la quantification de l'ASMR. En effet, l'indication de récurrence présente des données plus robustes sur le choix des comparateurs. Pour le bilan initial, ils regrettent l'absence de données robustes d'impact sur la prise en charge des patients.

[...]

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - On fait appel à nos experts. On va commencer par Monsieur

Crouzet, puis Monsieur Huglo.

M. le Pr CROUZET.- On commence par PYLCLARI.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Comme vous voulez.

M^{me} le Pr CROUZET.- Dans mon rapport PYLCLARI, il s'agit d'un radio-marqueur qui revendique deux indications : stadification initiale des patients à haut risque et les récidives après primo-traitement chirurgical ou radiothérapie.

Dans la stadification initiale, le but est de notifier les ganglions positifs et éventuellement les atteintes métastatiques. Certaines études ont essayé d'évaluer l'atteinte locale. Pour ce qui est de la récurrence, on pourra détecter la zone de récurrence locale ou métastatique après primo-traitement. Si on regarde la prise en charge actuelle de ces pathologies dans le cadre du bilan d'extension initial, l'indication n'est que pour les cancers à haut risque de la prostate qui se définissent selon la classification d'Amico par un PSA > 15, plus qu'un T2C ou un cancer à Gleason 8 ou plus, un cancer agressif, le bilan standard, c'est une IRM au moment du diagnostic préalablement à la biopsie, puis scintigraphie et scanner osseux. Dans les indications, la PET PSMA a montré qu'elle était supérieure à la scintigraphie osseuse et au niveau de la PET scanner à la choline pour la détection des métastases à distance. Au niveau des recommandations de l'Association Française d'Urologie, cette différence de détection a été notée comme forte en termes de différence. Par contre, cela a été noté, pas tellement sur le niveau de preuve, mais surtout on n'a pas de notion d'impact sur le bénéfice potentiel que cela pourrait amener dans cette situation de primo-diagnostic. Même si instinctivement, on peut se dire que mieux diagnostiquer le stade d'un patient ne peut pas faire de mal. On n'a pas la donnée sur ce que cela apporter.

Quelques études, qui ne sont pas dans le dossier, ont montré un intérêt de ce bilan pour guider le traitement ganglionnaire, c'est-à-dire le curage ganglionnaire ou les zones d'irradiation par radiothérapie, ça peut avoir un intérêt immédiat en termes de survie sans récurrence chez les patients, mais pour ce qui est des métastases ou des micrométastases pas vues au bilan initial, on n'a pas de données sur l'impact que ça peut avoir pour l'instant. C'est pour le bilan initial.

Ce qui pourrait être intéressant, dans la commission, ça peut être un point à soulever, vu la supériorité, même si la qualité des études n'est pas optimale et il n'y a pas de randomisé, on est bien d'accord, on a quand même un taux de détection meilleur que le PET scanner choline et la scintigraphie, on pourrait se dire que ça pourrait remplacer les deux examens scanner scintigraphie en un seul, ce qui ferait une économie au niveau du nombre d'examens à faire. Cela peut être un point positif qu'on peut soulever éventuellement.

Pour ce qui est de la récurrence après primo-traitement, il y a deux situations un peu différentes. Il y a la récurrence après chirurgie qui est donc la prostatectomie qui survient avec une définition avec un PSA au-delà de 0,2 ng/mL et en progression, donc des taux assez faibles. La plupart du temps, le standard est une radiothérapie pelvienne de rattrapage avec un bilan d'extension qui n'est pas systématique parce que des PSA aussi bas dans les examens standards, le taux de faux négatif est trop important, donc ils n'ont quasiment pas d'intérêt. Là, le PET scanner au PSMA montre un intérêt puisque le taux de détection de métastases de récurrence est plus important, autour de 0,3 PSA, on est autour de 60 %, il monte avec le niveau de PSA. Il est

optimal au-delà de 1 ng/mL. Il y aurait une réelle plus-value dans la détection éventuelle des récidives ou des micrométastases précoces dans ces récidives post-chirurgie. Cela permettrait d'ajuster parce que la radiothérapie de rattrapage est systématique sans avoir de visualisation des récidives dans les pratiques actuelles.

Pour les récidives après radiothérapie, le PSA est plus élevé puisque la définition, c'est le nadir obtenu post-traitement, c'est-à-dire le PSA le plus bas qu'on obtient après radiothérapie, plus 2 ng/mL. Le bilan classique de ces récidives, c'est la scintigraphie et le scanner et/ou PET scanner à la choline. L'IRM pelvienne est également réalisée pour voir des récidives locales après radiothérapie au niveau prostatique, avec plus ou moins des biopsies si on voit des zones cibles dans la prostate, pour éventuellement envisager des traitements locaux de rattrapage. En cas de récidive, il y a plusieurs options thérapeutiques : la prostatectomie, l'extraction focalisée, une nouvelle irradiation ou une hormonothérapie. Si c'est métastatique, ce sont des traitements hormonaux actuellement.

Dans cette situation, le comparateur du PYLCLARI serait le PET choline ou le RADELUMIN puisqu'il a été validé dans cette indication, avec un intérêt sur la meilleure détection des récidives locales et métastatiques. Dans l'initial du cancer de la prostate, quand on regarde l'intérêt, ça peut instinctivement mieux guider les curages. Ce sont les seules données cliniques que l'on a. Et encore, les études sont très faibles en nombre. Par contre, l'implication sur la survie et sur la survie sans récidive n'est pas connue. Il y a un besoin clinique important dans la récidive après radiothérapie, même si plusieurs marqueurs sont en train d'arriver en même temps. Néanmoins, il y a un manque dans cette donnée s'il y en a des nouveaux qui arrivent.

La présomption d'innovation, c'est supérieur aux imageries classiques scintigraphie et scanner. Le PYLCLARI, c'est un détail plus pratico-pratique, est plus stable, immédiatement prêt à l'emploi et permettrait une meilleure couverture du territoire par rapport à d'autres spécialités, comme le LOCAMETZ qui a une nécessité de marquage en médecine nucléaire. Ça simplifierait éventuellement l'accès à ces PET scanners sur tout le territoire, parce que la livraison de ces radio-marqueurs n'est pas toujours facile sur le territoire. En cas de récidive, le taux de détection est plus élevé avec le PYLCLARI, 58 % contre 40 % pour la flurorocholine. On n'a pas d'étude de comparaison avec le RADELUMIN ou le LOCAMETZ, mais, comparé à la flurorocholine, on a un vrai gain sur la détection.

Il a un très bon profil de tolérance, comme on l'a vu sur les autres marqueurs. Il n'y a quasiment pas d'effets secondaires. Les collectes de données sur l'efficacité, qui a été soulevée dans la présentation précédente, c'est de voir dans le cadre de la première intention si on augmente le taux de positivité des curages ganglionnaires ou le taux de métastase au diagnostic. Ça peut être des marqueurs assez faciles à suivre pour voir l'impact que peuvent apporter ces nouveaux examens. En situation de récidive, les marqueurs pourraient être le taux de traitement de rattrapage proposé par rapport à l'attitude standard, c'est-à-dire que si on détecte mieux les récidives locales, on pourra proposer probablement plus facilement des possibilités de rattrapage aux patients au lieu de basculer sur de l'hormonothérapie palliative définitive. On peut aussi regarder l'évolution du taux d'hormonothérapie dans ces situations et si ces examens d'imagerie peuvent améliorer la situation.

Dans les remarques générales que j'avais déjà faites sur les autres radio-marqueurs PSMA,

c'est que dans les cas de récidives et même en première intention, ça va permettre de détecter des métastases et des atteintes métastatiques plus précoces. C'est une remarque de cliniciens vis-à-vis des recommandations. Toutes les études d'hormonothérapie que l'on a, qu'elles soient de première intention ou de nouvelle génération, avec leur AMM, ont toutes été validées sur scanner scintigraphie et osseuse. Toutes les données disponibles pour le traitement des cancers de prostate métastatique actuellement, quels que soient les stades et les évolutions, ont toutes été publiées et faites avec scintigraphie et scanner. Le fait de trouver des tumeurs plus précoces va changer un tout petit peu la population. Il est important de le préciser dans les recommandations des sociétés savantes, attention, ces examens n'étant pas ceux des études, il faudra une certaine précaution d'utilisation et garder un certain sens clinique sur la mise en place de ces hormonaux de seconde génération sur des micro-métastatiques qu'on n'aurait probablement pas vus sur le bilan standard classique actuel. C'est une remarque générale importante. C'est notre travail, au niveau des recommandations, de bien préciser les choses.

PYLCLARI a montré, dans les études OSPREY et CONDOR, même si ce n'est ni comparatif, ni randomisé, un taux de détection ganglionnaire supérieur à l'image conventionnelle dans le bilan d'extension initial et dans le cadre des récidives après primo-traitement. L'étude PYTHON a montré un taux d'exécution des récidives qui était supérieur au PYLCLARI par rapport au PET choline actuel. La population est d'accès précoce, ce sont des patients en première intention et en récidive.

J'enchaîne rapidement sur le RADELUMIN. Il est le plus restreint puisqu'ils l'ont déjà obtenu en situation de récidive. Ils veulent une extension pour ce qui est du bilan initial chez les patients à haut risque. J'ai mis dans mon rapport les recommandations actuelles de l'Association Française d'Urologie dans lesquelles le TEP scanner au PSMA fait partie du bilan optionnel pour les cancers à haut risque. Le niveau de preuve pour sa supériorité par rapport à la scintigraphie osseuse est faible. Même remarque que pour le précédent, on n'a pas de notion de l'impact bénéfique ou non de son utilisation sur les résultats oncologiques. C'est la même remarque, cet examen pourrait permettre de ne faire qu'un seul bilan d'extension au lieu de deux, la scintigraphie et le scanner. Cela peut avoir un intérêt collectif d'avoir moins d'examens dans cette situation-là.

Ensuite, les remarques sont les mêmes pour ce qui était du bilan d'extension en première intention. On ne va pas revenir sur les chiffres qui vous ont été donnés sur la sensibilité et la spécificité, qui étaient assez performants pour la détection des atteintes ganglionnaires et des métastases osseuses. L'extension locale a été évaluée dans une étude où la sensibilité pour les PSA, c'est-à-dire franchissement capsulaire, était entre 40 et 80 %. Et dans l'atteinte des vésicules séminales, 80 à 84,6 %. A mon avis, ce n'est pas là où la plus-value est à chercher le plus, c'est dans le cadre du bilan d'extension. L'extension locale peut être intéressante. On mène quelques études là-dessus actuellement dans les cas de récidives pour voir si ces imageries peuvent nous apporter une meilleure précision spatiale. Pour l'instant, la précision des gammas caméras est encore de 5 mm, donc pas suffisante pour préciser les atteintes locales. C'est plus sur les extensions ganglionnaires ou osseuses qu'on aura une vraie plus-value dans cette indication de cancer à haut risque. Les conclusions sont les mêmes que pour le précédent avec la possibilité de ne faire qu'un seul examen au lieu de deux dans les optiques de validation et avec un taux de détection meilleur sur ce bilan initial des cancers à haut risque.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à Monsieur Huglo.

M. le Pr HUGLO.- L'avantage de passer en dernier, c'est que tout a été dit. Le risque est d'être redondant, ce qui a été dit a été très bien dit. Je vais essayer d'apporter des petits éléments ou des petites nuances, en particulier par rapport à l'aspect scientifique et la vie tous les jours qui est parfois différente.

On commence par le PYLCLARI avec les deux indications, le bilan initial des formats à haut risque dans les traitements à visée curative et la récurrence des cancers de la prostate, donc l'élévation du taux de PSA. Le cancer de la prostate n'est pas le moindre des cancers puisque c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il augmente avec l'âge et a une évolution relativement lente dans la plupart des cas, ce qui fait que la prévalence est relativement importante, 650 000 personnes qui ont ou ont eu un cancer de la prostate et 60 000 nouveaux cas par an avec un nombre de décès qui n'est pas négligeable, plus de 8 000 patients.

Dans les études présentées par le laboratoire de PYLCLARI, l'étude OSPREY pour le bilan initial et CONDOR et PYTHON pour la récurrence. Je voudrais remarquer que le PSMA est un sujet d'intérêt particulier sur la masse nucléaire et l'urologie. Quand on regarde sur PubMed, le nombre d'études totales, c'est plus de 3 500, et quand on regarde les revues ou méta-analyse uniquement avec les mots PET et PSMA, donc la partie diagnostique, ces deux dernières années, plus de 100 revues ou méta-analyses s'y sont consacrés. C'est sur différents PSMA. La plupart retrouvent les trois radioligands du PSMA qui ont une AMM en France, le LOCAMETZ marqué au gallium-68 et le PYLCLARI et RADELUMIN qu'on retrouve aujourd'hui tous les deux marqués au fluor.

C'est intéressant parce que ces trois radiopharmaceutiques sont bien étudiés avec des performances assez similaires sur le plan de détection et sensibilité de détection des anomalies du cancer de la prostate. Il y a quelques différences de bio-distribution, avec en particulier le RADELUMIN qui a plutôt une élimination hépatobiliaire, donc une moindre élimination urinaire, alors que le LOCAMETZ ou le PYLCLARI ont une élimination urinaire. Ça peut être un avantage comme un défaut. La choline avait aussi une élimination urinaire, ce sont des choses dont on a l'habitude. Quand on regarde les sensibilités ou les lésions que fixent l'un, que fixent l'autre, il y a eu peu d'études comparatives. Il y a eu quelques études cas par cas, notamment entre le PYLCLARI et le piflufolastat, qui montraient quelques différences sur la reproductibilité de l'interprétation, sur des petites différences de fixation osseuse, mais les performances globales étaient vraiment comparables.

L'apport du médicament, dans le bilan initial, ça a été rappelé par Monsieur Crouzet avec la définition de la classification d'Amico et les risques élevés de ces formes. Dans les recommandations de l'AFU actualisées 2020 et 2022, une période où le PSMA n'était pas facilement disponible, il n'y avait que le PSMA-11 qui était marqué au gallium disponible en ATU dans les récurrences. On indiquait bien que le PSMA n'était pas vraiment disponible, mais le bilan standard, c'est la scintigraphie avec tomographie et le scanner en bilan optionnel, en complément du bilan standard, la PET PSMA considérée comme supérieure à la scintigraphie osseuse combinée au scanner pour détecter les métastases ganglionnaires et à distance, et par défaut, la choline qui peut s'envisager sans montrer de supériorité par rapport au bilan standard. C'est l'aspect officiel en pratique. Pour certains services, dans la pratique, dans les bilans des patients à haut risque, quand on faisait une TEP choline en absence de dispositif de

PSMA, il n'était pas certain qu'il y ait un intérêt à faire la scintigraphie osseuse. C'était plutôt un switch qu'un complément.

Il peut y avoir une évolution quand on regarde les données des guidelines NCCN où chaque grade de risque faible, intermédiaire ou élevé, est subdivisé en deux groupes. Le groupe à risque élevé est soit élevé, soit très élevé, mais le groupe intermédiaire, il est intermédiaire favorable ou intermédiaire défavorable. Dans cette forme intermédiaire défavorable, le bilan d'imagerie est proposé similaire aux formes de risque élevé. C'est ce qui explique pourquoi dans certaines études, on a des risques intermédiaires qui sont assimilés aux risques élevés. C'était une évolution potentielle des choses. Le deuxième élément dans ces NCCN que je voulais signaler, le RADELUMIN n'est pas indiqué puisqu'il n'utilise que le PCMAN ou le PYLCLARI qui n'a pas le même nom aux États-Unis. Il est indiqué que cela peut être une alternative au bilan standard. C'est pour ça que c'est le terme qui est ressorti à la fin de ma conclusion au lieu d'option. Comme l'a indiqué Monsieur Crouzet, pour le panel d'experts, en ayant une TEP PSMA, on n'est pas obligé d'avoir le bilan standard initial au préalable. On peut imaginer qu'on aura un remplacement qui évitera au patient éventuellement d'autres examens. Et sur le plan de la Sécurité sociale, une économie non négligeable, même si la scintigraphie osseuse est moins chère qu'une TEP, quel que soit son traceur. C'est pour vous montrer l'évolution possible, voire probable qui va se produire dans le futur.

L'apport du médicament, il y a eu l'étude OSPREY pour le bilan initial avec le PYLCLARI. Il y a eu une autre étude pour le PSMA qui a montré une modification de la prise en charge plus importante avec le PSMA qu'avec le bilan conventionnel, et une méta-analyse en fin d'année dernière qui montre que cette modification de la prise en charge intervient dans environ 28 % des cas par rapport au bilan conventionnel et au bilan standard. Il y a une étude que j'ai retrouvée, puisqu'on parlait de l'impact que cela pourrait avoir, il y a une étude qui a essayé de voir si cela pouvait modifier. Elle a considéré qu'il y avait un taux de récurrence plus faible chez les patients qui avaient été évalués au TEP PSMA initial, probablement par une meilleure sélectivité du traitement initial. La TEP PSMA détectant plus éventuellement de lésions méconnues, les patients bénéficient plus facilement d'un traitement médical et non pas un traitement à visée curative. De ce fait, les patients qui ont un traitement curatif peut-être un peu plus réduit, ont un risque de récurrence qui diminuerait. C'est une étude qui demande à être confirmée, mais cela fait partie des choses qui devront être confirmées par la suite.

Dans le bilan des récurrences, on a beaucoup plus de données et plus d'éléments, cela a été évalué d'une façon plus ancienne, avec la définition qu'a rappelée Monsieur Crouzet. La TEP PSMA apparaît comme l'examen de référence pour le bilan, que ce soit après prostatectomie ou après radiothérapie avec l'IRM après radiothérapie. C'est la recommandation.

Pour l'apport du médicament, dans la même méta-analyse que celle du bilan initial, pour les bilans de récurrence, on a une médication de prise en charge encore plus importante, de 54 %. Ça montre qu'on a beaucoup plus de données sur cette deuxième indication que sur la première. Dans l'étude PYTHON, l'étude du laboratoire qui propose le PYLCLARI, on augmente aussi l'impact de prise en charge de façon à peu près similaire à ce qui a été rapporté par les autres, avec une meilleure détection. On sait maintenant que c'est mieux que la choline. Faire un comparatif par rapport à la choline paraîtrait un débat un peu dépassé.

La population cible, c'est difficile à définir. *A priori*, pour le bilan initial, compte tenu du

nombre de nouveaux cas, si on considère que les hauts risques dans la classification Amico est de l'ordre de 20 %, si tous les patients ont une TEP ou une PSMA, il y aura environ 12 000 examens par an, quelle que soit la technique utilisée. Pour les récidives biologiques, on a des données sur les TEP déjà réalisées dans le cadre de l'ATU, qui nécessitaient une TEP à la fluorocholine au préalable. On peut considérer qu'il y aura au moins 20 000 patients, mais parfois, en particulier si le premier examen est négatif, certains patients risquent de devoir faire un examen dans le suivi ultérieur, donc on peut s'attendre à largement plus de 30 000 examens TEP ou radioligand du PSMA par an en France, au moins dans les deux indications strictes proposées dans l'AMM.

Ce qu'il est impossible de savoir, c'est la répartition entre les trois radiopharmaceutiques actuellement disponibles, LOCAMETZ, RADELUMIN et PYLCLARI. J'ai déjà laissé entendre que le passage en routine risquerait d'avoir des extensions des indications ou un élargissement potentiel. Il ne faut pas négliger la potentialité. Pour les différents radiopharmaceutiques, je voulais dire que le LOCAMETZ par gallium 68 nécessite une infrastructure importante, puisque tous les services de médecine nucléaire n'ont pas la hotte, n'ont pas le générateur de gallium 68, n'ont pas le personnel, en particulier les radiopharmaciens pour faire les marquages. Cela ne concerne qu'un service nucléaire sur dix. Ce souvent les centres qui l'utilisent pour d'autres traceurs également, en particulier le (inaudible son 18, 00'02'48) utilisé pour des traceurs de recherche, mais une fois qu'ils ont l'infrastructure, sous réserve d'avoir la disponibilité du personnel, il faut juger de la rentabilité entre continuer à faire du LOCAMETZ ou passer à un traceur fluoré.

À côté, on a le PYLCLARI et le RADELUMIN marqués au fluor 18, de deux laboratoires différents donc une couverture différente entre les deux. Ce qui a justifié l'accès précoce du PYLCLARI, c'est qu'il a une couverture plus large que celle du RADELUMIN, au moins actuellement. Je pense que les choix de l'un ou de l'autre des traceurs dépendra localement de nombreux paramètres de disponibilité, est-ce qu'on a le générateur de gallium, est-ce qu'on est desservi ou pas. Après, quand on aura le choix des trois, il y aura une étude de rentabilité de coûts respectifs, mais aussi d'aspects logistiques, à quelle heure on peut être livré, à quel jour, par rapport aux autres traceurs. Il y a des tas de paramètres qui rentrent en ligne de compte, qui ne sont pas faciles à évaluer. C'est un point que je voulais préciser.

Pour l'évolution possible, un papier a été fait par des urologues, sauf erreur de ma part. En bas, ce sont les recommandations, puis les extensions possibles en routine. Par exemple, dans le bilan initial pour l'aspect tumoral, il y a une méta-analyse qui a montré que la TEP au PSMA couplée au scanner ferait quasiment aussi bien que l'IRM et la TEP PSMA couplée à l'IRM, puis qu'on a des TEP IRM, ferait mieux que l'IRM multiparamétrique seul. Il n'est pas question de remplacer l'IRM par une TEP PSMA, mais des patients qui auraient des contre-indications à l'IRM, avant biopsie par exemple, pourraient avoir un intérêt pour cibler les biopsies à la suite.

Vous savez que le PSMA est un vecteur théranostique. On voit ici le versant diagnostique avec les traceurs fluorés ou le traceur marqué au gallium, mais il y a le versant thérapeutique – actuellement, c'est le PLUVICTO avec le PSMA marqué au lutécium 77 – on sait qu'il y a déjà dans les perspectives des PSMA marquées un émetteur alpha, en particulier l'actinium 225, qui ont une certaine efficacité et qui nécessitent au préalable de vérifier les métastases

osseuses qui fixent le PSMA, donc il y a forcément une imagerie diagnostique nécessaire. Cette imagerie diagnostique, actuellement, il n'y a que le LOCAMETZ qui a cette indication-là. Si un patient a déjà fait une TEP avec un traceur fluoré et qu'on voit qu'il y a des lésions osseuses ou autres qui fixent et qu'on envisage un traitement, est-ce qu'il est logique de refaire une TEP avec le LOCAMETZ alors qu'il y a déjà eu une TEP au RADELUMIN ou au PYLCLARI, c'est une question qu'il faut se poser. Ces patients qui ont eu des TEP au PSMA qu'on va chercher à suivre dans le temps, actuellement, la TEP PSMA n'est pas recommandée pour le suivi évolutif de ces patients. Or, en pratique, pour les personnes qui sont déjà traitées par le PSMA UTC, je pense qu'un certain nombre ont déjà des TEP au PSMA. Ce sont des indications qui risquent d'apparaître d'un point de vue médicalement justifié, même si elles ne sont pas dans les indications de l'AMM éventuelle. C'était un point que je voulais préciser.

La dernière diapositive pour PYLCLARI pour reprendre les grands points. On a trois radioligands du PSMA qui ont des AMM, avec une troisième indication pour le LOCAMETZ, mais au moins les deux indications du bilan initial des formes à haut risque et les recherches de récurrence, sont avec les trois indications, donc les trois traceurs. Le choix de l'un d'entre eux est plus d'aspect logistique que l'aspect scientifique, puisqu'ils ont des performances assez similaires. Le PYLCLARI est au moins aussi bon que les autres radiopharmaceutiques. La hiérarchie des niveaux peut se comprendre d'un point de vue scientifique. D'un point de vue pratique, c'est beaucoup plus compliqué à imaginer parce que quand on dit que le produit est remboursé ou déjà remboursé, ça pose des questions, comment on considère le remboursement des radiopharmaceutiques diagnostiques, alors que jusqu'à présent, les TEP, c'est un forfait technique de l'examen sans prise en charge du radiopharmaceutique, à moins que cela a évolué très récemment et que je ne suis pas au courant. Le remboursement est un problème qui n'est pas encore réglé, qu'il faut considérer aussi parce qu'à partir du moment où un traceur a le remboursement pour une indication, ça paraît difficile de faire le tri entre ce qui serait remboursé et ce qui ne serait pas remboursé, puisque dans tous les cas, ça ne sera pas vraiment remboursé. Je pense avoir fini pour le PYLCLARI.

On passe au RADELUMIN, mais ce sera encore plus court puisqu'on va reprendre exactement la même chose ou presque, sauf à dire que la deuxième indication était déjà passée dans les commissions en 2022. On retrouve les mêmes indications et les mêmes aspects, je n'ai pas besoin d'en dire plus, même si le RADELUMIN n'apparaît pas dans les recommandations aux États-Unis, alors que le PYLCLARI est déjà autorisé aux États-Unis depuis un certain temps. Scientifiquement, il n'y a pas de raison de le retrouver. On retrouve les mêmes aspects, même si je retire l'étude OSPREY puisque c'était propre au PYLCLARI. Pour la population cible, le laboratoire prévoit 20 000 examens pour le bilan initial des formes initiales, des formes à haut risque, en sachant qu'il pense aussi avoir 30 % du marché global du PSMA. Ce sont les seules particularités du laboratoire sur cette population cible. Je ne sais pas si cela ne change pas grand-chose. Pour le reste, mes conclusions sont identiques. Il n'y a pas de raison de différencier un radioligand du PSMA plus qu'un autre dans les trois traceurs qui ont leur AMM là-dedans.

J'en arrive à la même conclusion, même si elle est limitée, avec un niveau de preuve scientifique plus faible pour le bilan initial que pour la détection des cibles de récurrence. Je vous remercie.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci beaucoup à vous deux pour ces rapports extrêmement détaillés. Est-ce qu'il y a des questions en salle ou en ligne ? Clémence.

M^{me} le Pr BASSE, pour la HAS.- Bonjour. Merci pour vos exposés. Je ne peux m'empêcher d'être très inquiète des faux positifs, des surdiagnostics et de la surmédication. Premier point, oui, le cancer de la prostate, c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme âgé. Les trois quarts des patients sont au stade localisé et ce n'est pas la majorité qui évoluera vers le stade métastatique, mais une minorité d'entre eux. Premier point. C'est très fréquent, donc gros marché, je ne vois que ça en fait. Je pense vraiment à ça.

Deuxième point, malgré tout, avec le début de l'exposé aujourd'hui, ce que j'ai compris aussi bien pour la stadification initiale que pour le bilan d'extension à la rechute, cela n'avait jamais été fait de façon optimale avec le comparateur scanner IRM scintigraphie osseuse IRM limite plus la preuve des zones visualisées sur ces examens. Le risque pour moi est majeur de surinterpréter, de voir des images. On dit qu'il y a une rechute ou que le stade est plus étendu qu'il ne l'est. J'ai l'impression qu'on ne l'a pas vérifié. On part dans pleins de schémas, même la thérapeutique derrière pour faire disparaître les images, avec des thérapeutiques associées, mais tant qu'on n'a pas confirmé que ça diagnostiquait le mieux possible les zones d'extension de la maladie initiale ou de la rechute, derrière, c'est de la radiothérapie et de la chirurgie, pelvienne chez les hommes, avec des conséquences, même si le but est que ce soit limité sur la qualité de vie, malgré tout, je trouve ça inquiétant.

C'est ce que je voulais vous demander. Qu'en pensez-vous, en tant que cliniciens, tant qu'on n'est pas complètement sûr que ça fait mieux et qu'on est sûr des zones visualisées de pathologie pour proposer des thérapeutiques ou une prise en charge plus maximaliste parce qu'on a vu la métastase, on a vu l'extension, etc. Mais si on n'est pas sûr que ce soit de la pathologie, ça me paraît terriblement dangereux chez une très grande majorité des hommes. Je suis inquiète du surdiagnostic et de la surmédicalisation.

M. le Pr HUGLO.- Ce que vous dites, à la limite, il existe déjà la choline. Je pense que ça sera encore pire avec la fluorocholine parce qu'elle est moins spécifique que le PSMA. Effectivement, on sait avec l'expérience que le PSMA ne se fixe pas que sur les cancers de la prostate. On sait bien qu'on a certaines autres pathologies où on peut avoir des fixations du PSMA. Elles sont beaucoup plus réduites qu'avec la choline qui n'est absolument pas spécifique. Ces questions que vous posez, on se les posait déjà quand on faisait la fluorocholine dans le bilan d'extension de la récurrence ou dans le bilan initial. Ça nécessitait parfois des vérifications, parfois des questions. Avec le PSMA, du fait de sa plus grande spécificité, on risque d'avoir moins cette problématique qu'avec la choline. Même s'il n'est pas très sensible dans le bilan initial et que les petites lésions passent inaperçues malgré tout, on va détecter plus de lésions, mais le nombre de ganglions qui fixent modérément la fluorocholine au bilan initial et dont on ne sait pas trop ce qu'on en fait, on se pose des questions, actuellement, c'est déjà la pratique courante. Je pense que les imageries et le contraste seront plus décisifs avec la TEP PSMA. Par expérience, on a eu le retour d'un patient à qui on avait fait une TEP choline à qui on a détecté un cancer du rectum. Ça a quand même rendu service au patient. Même si c'était un faux positif pour son cancer de la prostate, ça nous a été utile pour détecter son cancer du rectum et de le traiter. Je ne dis pas que c'est comme ça tous les jours, loin de là.

M. le P^r CROUZET.- La remarque est pertinente sur le risque de surdiagnostic. Après, il y a deux situations à bien différencier. En cas de récurrence après primo-traitement, la question ne se pose pas puisqu'on sait qu'il y a des cancers qui repoussent. Le PSA remonte, que ce soit après chirurgie ou radiothérapie, la situation est claire pour le patient, il est en récurrence de son cancer. Ces techniques vont permettre probablement, dans ces situations de récurrence, d'envisager plus sereinement et plus d'efficacité des traitements de rattrapage dans ces situations et, au contraire, éviter de faire des traitements additionnels au lourd potentiel de séquelles à des patients déjà traités qui auraient déjà des micrométastases. Dans cette situation de rattrapage, il n'y a pas de surdiagnostic parce qu'on sait qu'ils sont en récurrence, il n'y a pas de doute là-dessus, la biologie nous l'affirme, cela permettra plutôt d'être plus précis dans les indications de rattrapage ou de traitement hormonal chez les personnes qui seraient déjà métastatiques et du coup, ça ne servira à rien de leur faire un traitement local de rattrapage où on les expose à des risques qui ne seraient pas justifiés puisque la maladie est déjà sortie de la prostate ou métastatique.

Dans cette situation-là, ce risque est un peu moins important. Par contre, la remarque est pertinente en première intention pour les bilans d'extension des hauts risques. C'est ce qui est noté dans les recommandations de l'Association Française de Biologie. Oui, on sait que ça fait mieux que la scintigraphie en termes de détection ou que la choline, mais on n'a pas de notion sur l'impact que ça va donner. Comme c'est récent, il n'y a pas d'étude d'évaluation. C'est ce que je précisais dans mon rapport, c'est là où il faut, en tant que cliniciens, dans les recommandations de bonnes pratiques, qu'elles soient européennes, américaines ou françaises, bien border les choses en disant attention, ces patients qui auraient eu un traitement local dans le cadre d'un diagnostic de cancer de prostate à haut risque avec le bilan standard scintigraphie scanner, si on leur fait un PET au PSMA qui détecte des micrométastases, il faudra faire attention de ne pas les classer directement en métastatiques et ne pas leur proposer de traitement local puisque dans ces situations d'oligométastatiques, les traitements locaux ont montré un gain en survie. Il faudra être vigilant dans ces prises en charge, votre remarque est tout à fait pertinente, parce qu'on n'a pas de notions sur ça.

Après, sur le côté ça peut guider le curage ou la zone d'irradiation, c'est sûr qu'il y a forcément quelques faux positifs mais ce curage aura déjà été fait ou cette radiothérapie était déjà prévue, c'est ajuster les champs pour couvrir tout ganglion suspect. On y voit plutôt un intérêt en termes d'efficacité de destruction cancéreuse. Le vrai point de vigilance, c'est sur les micrométastases qui ne sont normalement pas vues dans un bilan standard. Qu'est-ce qu'on va en faire ? Pour l'instant, on n'a pas la réponse, c'est tout à fait juste.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Merci. Vous n'auriez pas envie d'attendre un essai comparatif bien fait avec scintigraphie scanner versus ces nouvelles molécules ? Vous prenez le pari ?

M. le P^r CROUZET.- C'est sûr que dans l'idéal, on aimerait bien. Ce n'était pas vraiment le feu jusque-là. En plus, il y a une multiplication, comme vous l'avez vu, des marqueurs de PSMA. Il faudrait faire une étude PSMA versus bilan standard, PSMA versus choline, PSMA versus tous les différents marqueurs, gallium, fluor, et à ce moment-là, ça fait un nombre d'études qui fait qu'il n'y aura rien qui ne sortira jamais, dans des délais raisonnables. Dans l'idéal, bien sûr, on aimerait des études, c'est évident. Il suffit de border dans nos recommandations, attention, dans le cadre du bilan d'extension initiale, dans les hauts risques, il ne faut pas changer

l'indication de traitement local si elle était prévue et ajuster uniquement pour les curages ou pour les zones d'irradiation. C'est de la discussion de sociétés savantes. Oui, on n'a pas les données, c'est sûr.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il y a une question d'Élisabeth.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Bonjour. Pour revenir au problème posé par Clémence, il me semble avoir vu, sur les diapositives de présentation, que la sensibilité de la technique, c'est quasi 100 %, et la spécificité pour le cancer de la prostate, c'est 79 %. C'est bien ça ou je me trompe ? Je ne suis pas sûre de moi du tout.

M. le P^r CROUZET.- C'étaient des fourchettes.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Spécificité 79 %, ça fait quand même un patient sur cinq qui sera traité par excès. Je rejoins facilement Clémence.

M. le P^r CROUZET.- Ce n'est pas traité puisque ce sont des bilans d'extension de récurrence. Ils sont de toute façon en récurrence, ils vont être traités. La question, c'est est-ce qu'ils sont traités localement ou métastatique. C'est là où il y aura quelques patients qui seront traités comme des métastatiques, sachant que dans ces situations de récurrence, même en cas de traitement local, dans la situation idéale où le cancer ne repousse que dans la prostate, le taux de survie sans récurrence à 7 ans, dans les meilleurs cas, il est autour de 75 %, donc on a un taux d'échec encore derrière. Ce sont des patients qui auront un traitement pour une grosse partie, qui récurrence après radiothérapie notamment. Ils sont dans tous les cas traités. C'est plus un ajustement de traitement. C'est plus la question du traitement local qui est en question, est-ce qu'on peut leur offrir une possibilité de se débarrasser de ce cancer ou pas. C'est quand même traité. C'est moins important qu'en première intention sur des métastases qui étaient occultes jusque-là et dont la prise en charge, pour l'instant, n'est pas très claire, même si on sait ce qu'il faut faire.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Du coup, en première intention, sur une découverte de cancer dans le cadre de l'extension initiale, c'est quoi la spécificité ?

M. le P^r HUGLO.- Au niveau tumoral ?

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Au niveau de diagnostic initial dans les ganglions, par exemple. C'est combien ? Dans les cas de rechute, s'il y a un patient sur cinq pour lequel on va dire qu'il rechute dans les ganglions et que ce n'est pas vrai, et c'est pareil en initial, on va surgrader les pathologies. Je rejoins Clémence, une fois sur cinq, on va surtraiter un malade, même en initial, avec des chiffres comme ça, puisque la sensibilité est quasi 100 %, donc ça détecte tout le monde.

M. le P^r CROUZET.- Ce n'est pas le traitement qui est en jeu, c'est le fait de classer en métastatique ou pas. Les patients qui ont un cancer à haut risque sont tous traités, quel que soit le traitement, que ce soit local, en hormonothérapie ou en association. La réponse qu'on n'a pas, c'est la remarque qu'on a eue, c'est que si le bilan standard ne voyait pas de métastase et que le PET scanner envoie des micros indétectables au traitement standard, qu'est-ce qu'on en fait ? C'est une question dont on n'a pas la réponse.

M. le P^r HUGLO.- Dans l'étude au PSMA qui est paru dans Lancet, c'était avec le PSMA gallium, je pense que c'est à peu près la même chose, étant dans l'initial, la spécificité de la TEP PSMA était de 98 %, 98 % versus 91 % pour le conventionnel, et la sensibilité était de 85 % versus 38 %, avec un changement de prise en charge qui était plus important. L'avantage du PSMA, c'est son excellence dans la spécificité.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je voudrais rebondir sur l'évaluation de la performance de ces tests. Je parle sous contrôle des méthodologistes, cela nécessite d'avoir un goal standard pour savoir quels sont les vrais positifs, les vrais négatifs, les faux positifs et les faux négatifs. La plupart des études nous montrent plutôt des taux de détection que la possibilité d'avoir une évaluation robuste de la performance de l'examen. On le comprend bien, on ne peut pas biopsier toutes ces micrométastases dont on aurait fait le diagnostic par rapport au gallium ou à la scintigraphie. Ça revient aux questions qu'on se pose sur la spécificité et la sensibilité.

Une dernière question avant de vous libérer d'Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- La question, je la pose au chef de projet. Je ne comprends pas. Plein de chiffres nous sont donnés entre sensibilité et spécificité. J'avais cru comprendre que pour la première indication, c'est-à-dire en dépistage des cancers à haut risque dans le bilan d'extension, la sensibilité était aux alentours de 30 %. Je me trompe ou pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ça. Je prends l'étude de PYLCLARI, la première partie cohorte OSPREY, mais c'est commun pour les autres études des autres marqueurs, la spécificité, comme l'a dit le Professeur Huglo, est très élevée autour de 90 %. Dans l'étude de PYLCLARI, la sensibilité est basse, entre 31 et 41 %, mais c'est également expliqué dans le rapport du Professeur Huglo qui explique pourquoi cette sensibilité est basse puisqu'une grande partie des lésions étaient des très petites lésions qui n'étaient pas identifiables, via la technique d'imagerie. La taille des lésions était vraiment trop petite. Une analyse post-hoc avait été faite en excluant ces lésions qui étaient vraiment trop petites pour être identifiées par le PSMA, on retrouve des sensibilités plus élevées, autour de 60 %. Pour ces produits en général, la spécificité est vraiment très élevée, comme l'a dit le Professeur Huglo, autour de 90 %. C'est la sensibilité, potentiellement, qui serait plus basse.

M. le P^r THIERRY.- Dans le cadre du dépistage, c'est la sensibilité qui nous aurait intéressés, je ne comprends pas.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce n'est pas du dépistage.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ce n'est pas du dépistage, c'est dans le cas du bilan d'extension où, théoriquement, on ne sait pas si la maladie est répartie comme dans la deuxième indication.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce que je comprends, lorsqu'on rapproche la partie objective de ces patients, c'est pour cela qu'ils sont en option actuellement, l'idée dans l'extension initiale, c'est de ne pas passer à côté des patients qui pourraient avoir des métastases. C'est pour cela que la spécificité élevée permet de ne pas passer à côté de ces potentiels patients parce qu'avant d'utiliser les PSMA, un IRM est fait, le bilan d'extension standard avec la scintigraphie, etc. En option pour les patients pour lesquels on veut être sûrs qu'on ne passe

pas à côté de métastases et qu'on veut optimiser le traitement thérapeutique, on utilise les PSMA pour identifier, grâce à cette spécificité très élevée, les potentielles métastases.

Les experts peuvent confirmer.

M. le P^r CROUZET.- Si la sensibilité est basse, on ne va pas éliminer les métastases nécessairement.

M. le P^r HUGLO.- Effectivement, c'est pour cela que l'on considère que du fait de cette sensibilité qui est assez basse, on ne va pas se dispenser du curage si l'examen était négatif, par exemple. Ce n'est pas aussi sensible que la chirurgie et l'analyse anatomopathologique. Il y a une remarque que j'ai lu dans une revue, c'est que les sensibilités basses sont biaisées par le fait que les patients qui ont une TEP PSMA positive, ils ne sont pas opérés. Donc, les analyses par rapport à l'histologie ne se font que pour les patients qui ont été opérés, et ce sont des patients qui, *a priori*, on peut de lésions vues au PSMA.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci. Je pense qu'on va vous libérer. On va débattre entre nous. Merci de vos éclairages.

M. le P^r HUGLO.- Une dernière remarque sur l'aspect étude en double bras standard versus TEP PSMA, à partir du moment où on dispose d'un examen qui est censé être réputé meilleur, ça peut être difficilement éthiquement louable de faire un examen. Dans la pratique, cela risque d'être difficile de faire accepter par la population si on leur dit qu'on n'est pas sûr de faire l'examen qui, *a priori*, est réputé meilleur que le bilan standard.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Remarque prise. On va vous demander de vous déconnecter, puis on va débattre. Merci beaucoup.

M. le P^r HUGLO.- Bonne fin de journée.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Notre doctrine ne nous équipe pas pour bien évaluer les médicaments dont l'usage est du diagnostic puisque normalement, on évalue la quantité d'effets supplémentaires sur la pertinence clinique, ce qui veut dire le caractère substantiel de l'effet apporté au patient. Ce n'est pas du tout le cas ici. On a trois indications à évaluer, deux indications pour PYLCLARI et une indication pour RADELUMIN. J'ai entendu beaucoup de conditionnels. On a trois produits, si j'inclus LOCAMETZ, qui ne se sont pas comparés entre eux, dont on ne sait pas vraiment l'influence sur la prise en charge des patients. C'est assez compliqué.

Je ne sais pas s'il y a une dernière remarque avant qu'on passe au vote. On n'avait pas fait de proposition de vote au Bureau. Il me semble que l'ASMR ne peut être que V dans toutes les indications parce qu'on n'a pas d'autre chose que des présomptions sur la modification éventuelle de traitement, mais le bénéfice clinique est non évalué. LOCAMETZ avait eu un SMR important et l'indication déjà évaluée de RADELUMIN avait également eu un SMR important. Ce serait assez logique de les aligner. On peut passer au vote.

M. le D^r PERON.- J'ai une question. Je lis sur la diapositive que nous avons attribué une ASMR IV au RADELUMIN en situation récidive. Est-ce que j'ai bien compris ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est le cas. C'était évalué en 2022, ASMR V pour RADELUMIN. C'était le premier produit PSMA qui a été évalué dans la récurrence. L'ASMR IV était conduite par une étude comme l'étude PYTHON versus fluorocholine, mais sur une comparaison de taux de détection. C'était statistiquement significatif en faveur du RADELUMIN.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'était une inter-commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement. En 2022.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Je suis bloquée sur le test diagnostique et pas de détection. Je ne comprends pas comment, pour une même maladie, à des stades différents, la technique a une spécificité différente en fonction du stade de la maladie pour détecter les cellules cancéreuses dans les ganglions ou ailleurs. J'avoue que je suis bloquée là-dessus, je ne comprends rien. Quelqu'un peut me dire ? Je ne comprends pas.

M. le D^r PERON.- Je pourrais l'imaginer si on parle d'un mode différent. On peut imaginer que la sensibilité et la spécificité soient différentes pour chercher des métastases ganglionnaires ou des métastases osseuses, si jamais il y a un risque de faux positif. Par contre, je suis d'accord que si on parle du ganglion à chaque fois, je ne vois pas pourquoi ce serait différent à la récurrence ou à la stadification initiale.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- À partir de là, dans la récurrence, un malade sur cinq sera considéré comme métastatique ganglionnaire, alors qu'il ne le sera pas. Il est en rechute, ce n'est pas grave, mais je ne vois pas pourquoi, il n'y aurait pas un malade sur cinq surdiagnostiqué en bilan initial d'extension. Vraiment, je ne comprends rien. Ça va être très compliqué de décider le SMR et l'ASMR avec ces dossiers. Je ne sais pas s'il y a d'autres personnes qui sont en grande difficulté, mais franchement, je ne sais pas quoi faire.

M. le D^r PERON.- Est-ce qu'on est d'accord que ce sont plutôt des malades tous diagnostiqués puisque la spécificité est bonne ?

M^{me} le P^r ASLANGUL.- La spécificité n'est pas bonne, elle est à 79 %, alors que la sensibilité est à 100 %. Dans les diagnostics, ce n'était pas l'inverse justement, ou alors les diagnostics sont inversées. C'était une très bonne sensibilité et pas une très bonne spécificité dans les rechutes visiblement.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ça dépend des situations. Il y a des situations où la sensibilité est de 20 %. C'est écrit : « Sensibilité pour la détection des ganglions qui varie de 30 à 40 % ». Cette étude avait pour objectif d'évaluer les ganglions puisque ce sont des récurrences.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Il y avait une autre diapositive où c'était exactement l'inverse, la sensibilité était presque 100 % et la spécificité de 79 %, avec un intervalle.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un critère secondaire et ils ont une maladie métastatique. Ce n'est pas la même situation.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Non, ce n'est pas la même situation, je suis d'accord.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pour opérer des récidives, si la sensibilité est de 20 %, il n'y a pas qu'un problème de faux positifs, il y a un problème de faux négatifs énorme. Comme l'a dit Étienne, il y a des situations où ce n'est même pas la sensibilité qui a été mesurée. C'est juste le fait que le résultat est positif.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ce sont des taux de détection. Ça pose vraiment la question à quoi on compare : est-ce qu'on compare versus la stratégie précédente de détection, est-ce qu'on compare versus la biopsie de toutes les lésions positives, ce qui est impossible à faire, est-ce qu'on compare contre un standard de vérité, comme nous l'a montré le chef de projet, qui correspond à l'observation de l'évolution des lésions positives, qui posent la question de ces essais qui ont été menés en ouvert et conduit probablement à des modifications de la stratégie thérapeutique.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Comme l'a dit un expert, il y a un biais de vérification. Quand il y a une confirmation histologique, on ne l'a que chez ceux qui avaient un test positif, voire ici peut-être le contraire. Ce n'est jamais indépendant du résultat du test. Ça s'appelle un biais de vérification. Il y a des techniques statistiques très sophistiquées, je vous rassure, pour essayer de le prendre en compte, mais ça n'a pas été le cas ici.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Je ne sais pas ce qu'en pense Julien Péron. J'ai l'impression que ces radiotraceurs permettent d'avoir une imagerie en plus pour les onco-urologues au stade initial et à la rechute, mais cela ne paraît pas encore très clair le poids dans le changement à la stratégie thérapeutique. C'est une aide en plus. Peut-être que dans cinq ans, on aura du recul et que ça changera. Je ne sais pas ce que tu en penses, mais je vois ça comme un outil en plus, mais je ne vois pas vraiment de conséquences aujourd'hui.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est ce qu'ils nous ont dit. C'est ce que les deux experts ont dit.

M. le D^r PERON.- Je suis surtout embêté par les évaluations antérieures qui sont assez favorables. Je vois des SMR importants partout, là où le dossier tel qu'il est présenté me semble peu convaincant sur le bénéfice apporté aux patients.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On n'est pas vraiment équipé sur le plan doctrine pour définir ce que c'est un SMR faible, modéré, important d'un produit à diagnostic.

M. le D^r NIAUDET.- On aurait bien aimé avoir un avis d'urologue.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On a eu nos deux experts.

M. le D^r NIAUDET.- Ce ne sont pas urologues, ce sont des médecins nucléaires.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le Docteur Huglo est médecin nucléaire et le Professeur Crouzet est urologue, qui nous a largement exprimé son point de vue.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il nous a largement exprimé son point de vue. Je propose qu'on passe au vote.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- C'est vrai qu'on est coincé par ce qu'on a mis pour les deux autres traceurs.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On a aussi donné des accès précoces.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Il y a d'autres traceurs où on était en co-réunion, la CT et les dispositifs.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est ce que j'ai rappelé tout à l'heure.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Ça peut nous inciter à. Est-ce qu'il ne faudrait pas revoir les trois ? Je trouve que ce qu'on a vu aujourd'hui n'est pas convaincant et ça ne correspond peut-être pas forcément à un SMR important du coup.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Je le redis, on n'a pas d'autres références que nos avis antérieurs pour des produits diagnostics. Ça peut être faible ou modéré, mais on n'a pas une grande jurisprudence des SMR dans les produits diagnostics. Je vous propose de voter. Vous votez avec ce que vous considérez être le plus juste.

Jean-Charles, une dernière intervention.

Chef de projet du SEAP, pour la HAS.- Je ne sais pas si ça va vous aider. Pour le diagnostic, on parle de spécificité, de sensibilité, etc. Toutes les métiques sont importantes. On peut dire que l'essai n'est pas totalement transformé, mais quelle que soit la molécule, parce qu'on n'a pas toutes les informations. C'est ce que je vous montrais avec cette espèce de pyramide. Il faut garder à l'esprit la recommandation de l'ADU dans la première indication, que c'est en option d'un bilan standard. Pour démontrer qu'on fait mieux que le bilan standard seul, il aurait fallu faire des études bilan standard versus bilan standard plus le PSMA. On en avait pour le LOCAMETZ, mais on n'en a pas eu pour ces produits-là, si je ne me trompe pas. Ce sur quoi insistait la CEDiag, c'est que la force de la preuve et la force de la démonstration sont moindres que ce qui est déjà passé dans les mailles de la CEDiag, de la CNEDiMTS et de la CT. Cela n'enlève pas l'intérêt et le besoin de ces produits, ce besoin complémentaire qu'ils ont pour permettre au territoire d'être totalement couvert.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci beaucoup. Je te laisse la main sur le vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur PYLCLARI, vous allez vous prononcer sur la stadification initiale et pour la récurrence.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Est-ce qu'il y a besoin de différencier les deux indications ? Je ne suis pas certain. Sauf si quelqu'un s'y oppose formellement, je propose qu'on vote les deux en même temps.

M. le D^r PERON.- Au vu des antécédents de votes, notamment le RADELUMIN dans la récurrence, je n'aurais pas voté pareil dans les deux indications.

M. le D^r TRINH-DUC.- Là, on parle des deux produits dans la première indication.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si c'est plus simple pour vous, soit on vote par produit, soit on vote par indication. On peut commencer par voter par produit, commencer par le PYLCLARI

avec les deux indications. Effectivement, ce que disait Monsieur Péron, c'est que le RADELUMIN avait eu une ASMR IV dans la stratégie diagnostic qui ne comprenait pas les autres radiomarqueurs. LOCAMETZ, dans la même indication, avait reçu une ASMR V dans la stratégie diagnostic qui comprenait les radiomarqueurs. Vous votez une ASMR IV ou V, c'est comme vous voulez, c'est en fonction de ce que l'on met dans la stratégie diagnostique. C'est pour vous éclairer sur le vote. Précisez si vous voulez des ASMR différentes dans quoi vous les mettez, mais cela revient au même à la fin.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Un seul vote et ne pas différencier peut s'entendre aussi. Je ne sais pas, Monsieur Péron, si cela répond à votre interrogation.

M. le D^r PERON.- tout à fait.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On fait comme ça, on vote pour les deux la stadification initiale et la récidence pour PYLCLARI. Ensuite, on votera pour le bilan initial pour RADELUMIN.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 19 votants. Pour le SMR, il y a 12 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR important, 2 voix pour un SMR faible et 2 abstentions. Pour le niveau de l'ASMR, il y a 18 voix pour une ASMR V et 1 abstention. Donc, c'est un SMR modéré et une ASMR V.

[...]

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