



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 février 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. Audition : PYLCLARI 1000 - 1 500 M Bq/mL (CT-20528) - Inscription - CURIUM PET FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer les gens du laboratoire CURIUM PET.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Dames de CURIUM PET, désolé pour le retard. On va revoir ensemble le dossier PYLCLARI qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole pour 15 minutes précisément puis 10 minutes tout aussi précises d'échanges avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous recevez en audition aujourd'hui le laboratoire CURIUM PET France pour leur demande d'inscription sur la liste des collectivités de leur spécialité PYLCLARI, 18F piflufolastat, solution injectable.

Pour rappel, il s'agit d'un produit radiopharmaceutique se liant aux cellules exprimant du PSMA, indiqué dans la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate dans les situations cliniques suivantes

- dans la stadification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à haut risque avant 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'antigène prostatique spécifique (PSA) après un traitement initial à visée curative.

Cette spécialité a obtenu une AMM centralisée en juillet 2023 et en accès précoce post-AMM en novembre 2023. Suite à l'avis de la CT du 17 janvier 2024, adopté le 31 janvier 2024, la CT avait considéré que :

- La TEP au (18F) piflufolastat constituait une alternative supplémentaire pour la stadification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à haut risque avant un traitement curatif initial.
- La TEP au (18F) piflufolastat est un examen de première intention, au même titre que le RADELUMIN et LOCAMETZ en cas de suspicion de récurrence du cancer de la prostate.

La CT avait également voté pour un SMR modéré dans l'ensemble des indications de l'AMM, c'est-à-dire en stadification initiale et pour localiser une récurrence, une ASMR V dans la stratégie diagnostic du cancer de la prostate dans une situation clinique définie par les indications de l'AMM.

Le laboratoire revendique une modification du niveau SMR en passant de modéré à important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

Je passe la parole au laboratoire.

M^{me} D'ARPIANY.- Monsieur le Président, Messieurs les vice-présidents, Mesdames, Messieurs, merci de nous accorder cette audition pour le dossier PYLCLARI. Je suis Marie d'Arpiany, Directeur général adjoint de Curium Pet France, société française investie en médecine nucléaire. Je suis accompagnée par l'équipe médicale de Curium, le Docteur Chossat et le Docteur Boos, et notre expert, le Docteur Caroline Rousseau, médecin nucléaire de l'ICO de Nantes.

Comme l'AMM le mentionne, PYLCLARI est autorisé dans les indications de l'AMM. Ces indications sont similaires aux autres PSMA disponibles sur le marché, à savoir le RADELUMIN et le LOCAMETZ. Nous sollicitons cette audition pour apporter des clarifications sur les performances de PYLCLARI et l'impact sur la prise en charge des patients, également pour que le SMR de PYLCLARI soit requalifié en un portant au même titre que tous les radiopharmaceutiques sur ce même périmètre.

Je laisse à présent la parole au Docteur Caroline Rousseau concernant le positionnement attendu pour la TEP au PSMA.

M^{me} le Dr ROUSSEAU.- Bonjour à tous. Je suis le Docteur Rousseau. Je suis MCU-PH à l'ICO à Saint-Herblain. Je suis aussi membre de l'INSERM dans l'équipe de médecine nucléaire. Mes tumeurs d'intérêt sont le cancer du sein et le cancer de la prostate, ce pour quoi je suis ici aujourd'hui.

Les experts de la HAS que vous avez vus la fois dernière, un neurologue et un médecin nucléaire, se sont appuyés sur les études présentées à la commission, l'étude PYTHON, OSPREY et CONDOR, mais aussi sur l'analyse de la littérature qui est très abondante sur le PSMA, avec plus de 3 500 études, tant PSMA gallié que fluoré.

Si on s'attarde sur le stade initial, les experts que vous avez vus l'autre fois ont montré que la TEP PSMA était supérieure à la scintigraphie osseuse et à la TEP choline pour la détection des métastases à distance et que le PSMA pouvait remplacer ces deux examens. Sur la droite, vous avez les recommandations pour le stade initial des cancers de prostate à haut risque. L'AFU a marqué la différence de détection en termes de forte entre la choline et le PSMA. On va, à court terme, vers un switch d'examen avec un changement de paradigme comme cela s'était opéré pour le lymphome au début des années 2000, à l'arrivée de la TEP au FDG. L'expert a aussi souligné l'intérêt du PSMA pour guider le traitement ganglionnaire, tant pour la chirurgie que pour la radiothérapie. Ils ont mis les trois PSMA sur un pied d'égalité avec une préférence au PSMA fluoré pour une meilleure disponibilité sur le territoire, comme nous allons le voir par la suite.

Si on regarde la prise en charge initiale des patients ayant un cancer de la prostate à haut risque, si l'option chirurgicale a été choisie, si l'imagerie conventionnelle est normale, donc le traitement prévu, c'est prostatectomie radicale et curage ganglionnaire extensif. Si on rajoute un TEP PSMA, si le PSMA est positif sur un ganglion pelvien, on rajoute ce qui est en rouge, c'est la surveillance rapprochée biologique. Si le PSMA est positif sur un ganglion à distance, c'est-à-dire hors pelvis ou le patient est oligométastatique, alors la prise en charge n'est plus chirurgicale, on ne fait pas de chirurgie, on va vers la radiothérapie.

Si la prise en charge est de la radiothérapie à visée curative, si l'imagerie conventionnelle est

normale, le traitement standard, c'est radiothérapie de la prostate, des aires ganglionnaires pelviennes et de l'hormonothérapie première génération pendant trois ans parce que patient à haut risque. Si on rajoute le PSMA à cette imagerie, si le PSMA est positif sur les ganglions, on va accentuer le traitement sur les ganglions et le traitement systémique sera différent. Si le PSMA est positif sur des oligométastases, on ne fera que la radiothérapie de la prostate, on ne s'occupera plus de radiothérapie et des ganglions, on est au-delà de ça, et un traitement systémique renforcé. Si le PSMA montre que le patient est métastatique, alors pas de radiothérapie de prostate, mais traitement systémique hormonal, voire chimiothérapie ganglionnaire.

Si on s'attaque à la récurrence, l'étude PYTHON a montré que :

- la détection de la première récurrence par PYLCLARI était supérieure à la choline après prostatectomie en particulier, 58 % versus 40 % ;
- la TEP PSMA permettait une détection de 60 % des récurrences alors que le PSA, après prostatectomie, était très bas, de l'ordre de 0,3.

On sait que la radiothérapie focale sur le lit ganglionnaire, voire sur la loge – et est efficace entre un PSA entre 0,2 et 0,5, donc on est pile-poil sur la zone d'efficacité de la radiothérapie qui peut rattraper le traitement curateur où le patient échappe, donc il y a vraiment une plus-value pour ajuster les champs de radiothérapie.

La TEP PSMA, dans les recommandations, est l'examen de références. On va aussi vers un changement de paradigme avec les recommandations faites par les sociétés savantes, de garder un sens clinique de la maladie. Les trois PSMA, eux aussi, ont été mis sur un pied d'égalité avec une préférence pour ceux qui sont fluorés, pour toujours une meilleure disponibilité dans le territoire. Si on s'intéresse à la prise en charge et à l'impact de la TEP PSMA dans cette prise en charge quand le patient récidive, d'abord la prostatectomie et après s'il avait eu de la radiothérapie on voit en rouge tout ce qu'apporte le PSMA dans la prise en charge. Il faut savoir que si le PSMA est négatif, on fait quand même de la radiothérapie de loge prostatique. Avant, il n'y avait pas d'imagerie, on faisait avec un *a priori*, mais là, on sait que c'est le meilleur. Si le PSMA est positif, on privilégie les traitements focaux et le PSMA permet de retarder la prise en charge systémique avec son cortège d'effets secondaires, tant après prostatectomie qu'après radiothérapie curatrice.

C'est un cas clinique extrait d'un article, un patient bénéficiant d'un bilan conventionnel, scintigraphie osseuse scanner. Vous voyez les métastases osseuses de cette scintigraphie osseuse, le scanner n'apportait rien de plus. La question posée était : Est-ce qu'on pouvait faire un traitement osseux exclusif type radium ? La TEP choline montre une atteinte osseuse similaire. En revanche, apparition d'un ganglion positif iliaque commun à gauche. On est devant un patient qui a une atteinte osseuse certes, mais aussi ganglionnaire. Peut-on faire du radium et de la radiothérapie sur le ganglion ? Il a bénéficié d'une TEP PSMA qui montre une atteinte du squelette axial majeure, quelques jours séparent ses trois examens, ainsi qu'une atteinte ganglionnaire majeure, donc un switch vers un traitement systémique.

Si le cancer de la prostate était un iceberg, la partie émergée de l'iceberg, la scintigraphie osseuse et le scanner permettaient d'atteindre cette partie, la choline un peu plus et la TEP

PSMA encore plus. Néanmoins, il reste une marge de progression à la connaissance avec de nouveaux radiopharmaceutiques à venir puisque le PSMA rend d'énormes services, mais ce n'est pas le Graal tout à fait, mais on va bientôt l'atteindre.

Si on regarde comment est utilisé le PSMA en France, 217 centres TEP en France actuellement, seulement une quarantaine de centres sont équipés pour faire le marquage avec le LOCAMETZ, c'est-à-dire qu'ils ont embauché un ou plusieurs radiopharmaciens et qu'ils achètent environ, tous les neuf mois, un générateur de gallium pour pouvoir faire le marquage dans le service. Dans notre centre, par exemple, on a réalisé 665 TEP au LOCAMETZ ou au RADELUMIN en 2023, plus que la choline puisque jusqu'en septembre 2023, on était obligé de faire de la choline avant. Si on fait une projection sur 2024, il faudra faire 1 000 examens en PSMA. Avec 665, on a fait tout ce qu'on pouvait, donc on aura besoin des PSMA fluorés parce que le facteur limitant, je le répète, c'est d'avoir les pharmaciens dans les murs tous les jours. Actuellement, le RADELUMIN n'est pas d'usage très compatible dans tous les centres, une livraison tardive, un passage sous la caméra 90 minutes après l'injection, donc on a des difficultés à l'utiliser vu les heures d'ouverture des différents services. Je vous rappelle que l'expert de la fois dernière avait évalué les besoins en France à 45 000 examens par an.

Si on regarde avec les deux PSMA fluorés dont on pourrait disposer, le RADELUMIN et le PYLCLARI, actuellement, le RADELUMIN est distribué de façon inhomogène sur la France, en particulier dans le sud de la France, avec deux entités de laboratoire différents livrables sur tout le territoire, avec un management de ces deux PSMA fluorés qui n'occasionnent pas de surcoût d'équipements pour les services TEP, ni de gestion, donc tous les centres TEP, les 217, pourront participer à la prise en charge de ces patients.

En conclusion :

- On dispose de trois radioligands du PSMA qui ont des AMM pour deux indications, les patients à haut risque dans leur bilan initial et les recherches de récurrence.
- Une troisième indication avec le PSMA gallié et le LOCAMETZ, bilan avant traitement par Lu-PSMA.
- Le choix d'un PSMA plutôt qu'un autre est plus régi par l'aspect logistique, disponibilité sur le territoire, possession ou non d'un générateur, donc d'un radiopharmacien, que scientifique, puisque par les experts, les PSMA ont des performances similaires.

Le PYLCLARI est au moins aussi bon que les deux autres radiopharmaceutiques.

Je vous remercie.

M^{me} le D^r CHOSSAT. - Merci, Madame Rousseau. PYLCLARI a donc obtenu son AMM sur la base de trois études cliniques interventionnelles :

La première indication, stadification initiale du cancer de la prostate à haut risque, a été étudiée par l'étude OSPREY qui a inclus 268 patients avant prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire. Le standard de vérité était l'histopathologie des pièces d'exérèse, la méthode de stadification ganglionnaire de référence, selon l'AFU et l'EAU. Cette étude a montré que PYLCLARI a une sensibilité comparable à celle de l'imagerie conventionnelle, mais

une spécificité nettement plus élevée et une valeur prédictive négative de plus de 80 %. Cela signifie que PYLCLARI permet d'identifier avec précision les patients sans la maladie et d'exclure la maladie lorsque la TEP est négative, ce qui évite les traitements. Avec une valeur prédictive positive de plus de 85 %, très supérieure à celle de l'imagerie conventionnelle, PYLCLARI confirme la présence de cancer chez les patients testés positifs, ce qui permet de proposer un traitement ciblé. L'étude OSPREY a aussi montré un impact important sur la prise en charge des patients, même si toutefois, déterminer l'impact à long terme de ce nouvel outil diagnostique sur les résultats oncologiques est aujourd'hui difficile car les avancées majeures actuelles dans les traitements du cancer de la prostate compliquent l'attribution des résultats à la TEP seule.

M^{me} le D^r BOOS.- Dans la deuxième indication, la récurrence biologique, le développement clinique de PYLCLARI a inclus environ 550 patients. La récurrence biologique correspond à une élévation de la concentration de PSA après un premier traitement à visée curative. Les études OSPREY et CONDOR ont montré une sensibilité de détection élevée, c'est-à-dire qu'avec PYLCLARI, on identifie les patients malades dans plus de 90 % des cas, et des valeurs prédictives positives élevées, même en cas d'imagerie conventionnelle négative ou non conclusive, c'est-à-dire que les patients identifiés comme porteurs de la maladie sont effectivement atteints.

La troisième étude, PTYHON, comparant PYLCLARI et fluorocholine a également montré un taux de détection des lésions supérieures avec PYLCLARI, quelle que soit la concentration de PSA. PYLCLARI a de plus permis d'orienter les patients vers un traitement plus adapté dans 44 % des cas. Enfin, PYLCLARI a un excellent profil de tolérance. Le rapport bénéfice/risque de PYLCLARI dans ces indications est donc favorable.

À noter que 21 publications, en plus des études sponsorisées, ont été soumises dans le dossier de transparence et n'ont pas été prises en compte car considérées d'une valeur inférieure à celle des études menées par Curium. Pourtant, cela représentait plus de 2 500 patients, dont un tiers était en récurrence après radiothérapie et deux tiers après chirurgie. 12 études étaient comparatives par rapport à l'imagerie conventionnelle ou d'autres traceurs TEP et ne montrent aucune différence significative avec les autres ligands PSMA.

M^{me} D'ARPIANI.- Concernant les comparateurs cliniquement pertinents retenus par la Commission de la Transparence, tous ont obtenu un SMR important à l'exception de PYLCLARI, que ce soit le fluorure de sodium dans les années 2010 avec trois spécialités, ainsi que la fluciclovine qui est très peu commercialisée en France. Toutes les évaluations de la Commission de la Transparence se sont traduites par un SMR important.

Si l'on se concentre sur les médicaments diagnostiques ciblant le PSMA, le RADELUMIN, en 2022, dans la récurrence, a présenté une étude de phase III et obtenu un SMR important, puis le LOCAMETZ, en 2023, dans la récurrence et la stadification initiale, soit les mêmes indications que PYLCLARI, les données cliniques présentées sont exclusivement bibliographiques et, là encore, un SMR important a été accordé, alors que pour PYLCLARI, avec trois études cliniques, OSPREY, CONDOR et PTYTHON qui vous ont été présentées, et également des publications, le SMR accordé est un SMR modéré. Il n'y a pas de différence majeure entre ces spécialités qui présentent des performances diagnostiques comparables, comme l'a décrit le Docteur Rousseau, ce qui justifie un niveau de SMR important pour les trois spécialités.

En conclusion, au même titre que RADELUMIN et LOCAMETZ, il s'agit d'une alternative diagnostique de première intention. Conformément à la doctrine de la Commission de la Transparence, l'évaluation doit être lisible, reproductible et équitable, nous souhaitons donc un alignement dans l'évaluation des spécialités présentées comme ayant des performances diagnostiques comparables. C'est pourquoi nous sollicitons aujourd'hui, pour PYLCLARI, un SMR important dans le périmètre de l'AMM. Merci pour votre attention.

M^{me} D'ARPIANY.- Merci à vous. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais savoir si vous pouviez revenir sur les comparaisons inter-PSMA parce que c'est le point majeur de votre sollicitation.

M^{me} D'ARPIANY.- Comme on vous l'a présenté, le RADELUMIN a deux indications, la stadification initiale et la récurrence. Dans la récurrence, ils ont obtenu un SMR important et une ASMR IV avec une étude de phase III et des publications. Pour le LOCAMETZ, avec des indications comparables, la stadification initiale, de nouveau la récurrence, une indication supplémentaire dans l'identification des patients, là encore, c'était un SMR important. Les données qui ont été présentées sont uniquement bibliographiques avec six publications retenues par la Commission de la Transparence. Pour le PYLCLARI, les mêmes indications, stadification initiale et localisation de la récurrence, nous avons obtenu un SMR modéré alors que nous avons présenté trois études cliniques sponsorisées par Curium, une phase II, OSPREY, deux phases III, CONDOR ET PYTHON, et 11 publications qui n'ont pas été retenues par la Commission de la Transparence puisque nous avons ces trois études cliniques.

M. le D^r KOUZAN.- Ma question, c'était : quelles sont les études qui comparent les trois pour substantier qu'elles sont identiques ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'études comparatives, on est d'accord ?

M^{me} D'ARPIANY.- Non, il n'y a pas d'études comparatives entre ces trois spécialités qui ont eu des développements concomitants.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une question qui est plus une question de curiosité que concernant l'évaluation stricto sensu. Quand vous avez décidé de lancer PYLCLARI sur le marché, quel était l'objectif de l'industriel ? Est-ce que c'était d'apporter un nouveau mode de marquage ou est-ce que c'était de compléter une insuffisance de mise à disposition des radiotraceurs ?

M^{me} D'ARPIANY.- L'intérêt était double puisque l'objectif était de démontrer une supériorité par rapport à la fluorocholine, puisque c'est l'examen de référence actuellement. Ensuite, l'utilisation du Fluor 18, pour les raisons évoquées par le Docteur Rousseau, cela permet un meilleur accès pour les services de médecine nucléaire puisque c'est un produit prêt à l'emploi qui est livré par rapport au LOCAMETZ, un produit qui doit être marqué au sein du service de médecine nucléaire.

M^{me} le D^r ROUSSEAU.- Si je peux me permettre pour répondre au monsieur précédent, effectivement, il n'y a pas d'étude qui compare les trois ensembles. Néanmoins, vous voyez

qu'ils ont des indications qui se recoupent, qui sont les mêmes, les deux indications, le haut risque et la récidive. On met à part la stadification pour savoir si l'on fait un Lu-PSMA ou pas pour le LOCAMETZ. Il n'y a pas une étude qui administre les trois radiopharmaceutiques aux patients, mais tout le temps, c'est deux par deux, avec la choline en plus. Les experts de la HAS, la dernière fois, ont aussi dit qu'ils avaient des performances similaires. Comparés à la choline ou au bilan conventionnel, ils arrivent, à un cheveu près, aux mêmes performances. C'est vrai qu'il ne serait pas très éthique d'injecter tout cela aux mêmes patients. Certes, on fait des scanners bi-doses pour la TEP, mais pour l'instant, on ne sait pas s'injecter deux radiopharmaceutiques et ne faire qu'une acquisition de type cT. On ne sait pas bien le faire. Déjà, entre le RADELUMIN et le PYLCLARI, on ne pourrait pas parce qu'ils sont tous les deux fluorés. Avec LOCAMETZ, RADELUMIN et PYLCLARI, on ne pourrait faire qu'une acquisition, mais de toute manière, ce ne serait pas éthique de faire cela.

Quand on s'intéresse aux mêmes patients, que l'on compare soit à l'imagerie conventionnelle, soit à la TEP choline qui a rendu d'immenses services jusqu'à présent, mais qui est surpassé par ces trois radiopharmaceutiques, on se rend compte qu'ils ne sont pas trop différents entre eux, loin de là. Et un intérêt à ceux qui sont fluorés pour que plus de centres puissent le faire, puisque le cancer de la prostate à haut risque et en récidive représente beaucoup de patients en devenir puisque 30 à 40 % des patients qui font un cancer de la prostate, malgré un traitement curateur initial, soit chirurgical, soit par radiothérapie, malheureusement, seront métastatiques et passeront par la case récidive.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. On comprend bien les raisons de la non-comparaison des radiotraceurs, mais c'est vrai qu'il n'y en a pas. Du coup, l'élément comparatif qu'on aimerait avoir, on ne peut pas l'avoir, mais on comprend les raisons. Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS. Je voulais revenir sur les chiffres de sensibilité dans la stadification initiale du cancer de la prostate. Il y a quand même une sensibilité de 40 %. Vous vous appuyez sur la VPN pour dire que c'est une excellente efficacité pour exclure la présence de maladie chez les patients qui ont une TEP négative, je me permets d'être en désaccord avec cette conclusion dans la mesure où seuls 40 % des malades ont un test positif, ce qui laisse 60 % de faux négatifs en situation initiale.

M^{me} le D^r CHOSSAT.- Je ne sais pas si Madame Rousseau veut répondre, mais ce qui est important, c'est surtout la valeur prédictive négative puisqu'elle permet, lorsque l'examen est négatif, de ne pas continuer à investiguer, de ne pas prescrire d'autres examens chez ce patient, avec une certitude que la réponse négative est effectivement valable.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Les valeurs prédictives dépendent énormément de la prévalence de malades positifs dans votre échantillon. On ne raisonne pas sur des valeurs prédictives, c'est trop dépendant. Quand vous faites des comparaisons entre PYLCLARI et imagerie conventionnelle, cela dépend de la structure de votre échantillon. On utilise plutôt les spécificités et les sensibilités pour évaluer les valeurs diagnostiques d'un test.

M^{me} le D^r CHOSSAT.- En l'occurrence, il y a eu deux patients dont le PSA a été augmenté, qui étaient en récidive dans l'étude OSPREY.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur la diapositive 15, vous mettez stadification initiale.

M^{me} le D^r BOOS.- Dans la stadification initiale, la sensibilité concernait uniquement les ganglions pelviens. Il y a juste l'histopathologie qui fait foi. La stadification ganglionnaire de référence, c'est l'histopathologie. Les compétiteurs ont la même sensibilité quand on regarde les ganglions uniquement, si on ne parle pas des métastases à distance. Effectivement, la sensibilité reste faible, identique à celle de l'imagerie conventionnelle dans notre étude, en sachant que dans cette étude, une analyse a été faite post-hoc. Selon la taille des ganglions, elle augmentait cette sensibilité parce qu'il y a une limite de résolution de la TEP qui ne voit pas les ganglions de petite taille. On n'est pas encore parfait pour exclure tous les malades. Comme l'expliquait Caroline, ça permet quand même de poser le traitement d'extension du curage ganglionnaire ou le champ de la radiothérapie externe pour ces patients.

M^{me} le D^r ROUSSEAU.- C'est sûr que l'imagerie n'est pas de l'anapath, mais les autres radiopharmaceutiques, comme le LOCAMETZ, etc., ne se sont jamais portés à la preuve chirurgicale et histopathologique.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais juste revenir sur votre conclusion qui était que votre examen permettait d'exclure la présence de la maladie chez les patients qui avaient une TEP négative. Quand je regarde ces résultats, je me dis que non, en fait. Je ne suis pas en train de dire que vous faites moins bien.

M^{me} le D^r ROUSSEAU.- Je n'ai pas dit ça. On n'exclut pas. On voit quand même un peu plus que ce qu'on voit d'habitude. Pour moi qui fais du PSMA depuis 2017, ça a vraiment changé et ça a changé aussi au niveau de la radiothérapie et de la chirurgie. On voit des choses. Ce n'est pas toujours, et heureusement, comme le patient que je vous ai présenté. Néanmoins, il y a des patients pour qui le traitement est une fois que c'est positif, c'est très intéressant. On n'est pas de l'anapath et l'imagerie ne sera jamais de l'anapath. C'est sûr, on a des contraintes, mais le reste des PSMA ont la même contrainte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de vos présentations et de vos réponses à nos questions. Le temps parti est écoulé, on va donc discuter entre nous. On vous souhaite une bonne journée. Merci. Au revoir.

Est-ce que vous avez des commentaires ou d'autres questions ? Clémence.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- C'était pour préciser que le PET PSMA dans le cancer de la prostate, les conséquences cliniques ne sont pas vraiment très claires. Ils utilisent la choline, mais ils ne sont pas très satisfaits. C'est pour cela que ce PET PSMA avec le marqueur PSMA est assez excitant pour les patients qui font de l'urologie parce que c'est un nouveau traceur, mais que faire face à un PET PSMA qui fixe, ce n'est pas toujours très clair ce qu'on doit faire en pratique clinique. Ce n'est pas la question aujourd'hui d'évaluer l'outil PSMA dans la prise en charge du cancer de la prostate, ce n'est pas la question. Ici, c'est un radiotracer en plus des deux autres, mais je voulais juste recadrer un petit peu car elle nous a donné pas mal de recommandations. Pour moi, ce n'est pas clairement fait en pratique. J'ai interrogé deux personnes qui font de l'uro-cancérologie en parallèle et en effet, ils aimeraient bien avoir plus de PSMA pour pouvoir l'utiliser en pratique. En tout cas, il n'y a pas de recommandations claires sur que faire quand on a un peu de PSMA qui fixe, mais pas la choline. C'était pour

recadrer un peu le contexte.

Il faut rester ouvert à l'innovation, c'est un nouveau radio traceur. La question que j'aurais voulu demander à la dame, mais peut-être qu'on a la réponse ici, c'est qu'il y a déjà deux radiotraceurs PSMA, il y en a un troisième proposé par ce laboratoire. Le problème, c'est que tout le monde n'utilise pas pareil en France. Certains n'ont pas accès, d'autres ont accès. Si on a un nouveau radiotraceur, on est censé évaluer par rapport aux autres, mais est-ce qu'il y a un besoin manquant ? Pourquoi il y a une difficulté d'accès dans certains centres ? Est-ce qu'on sait pourquoi ? Est-ce que le fait d'avoir un nouveau radiotraceur aidera ces centres à avoir accès ? C'est plus cette question-là que j'avais. Je ne sais pas si c'est la question à se poser. Je voulais recadrer et poser cette question-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet va intervenir, mais avant, je vais rebondir sur ce que tu viens de dire. Le premier commentaire que tu as fait sur le protocole ne s'applique pas spécifiquement à PYLCLARI, c'est globalement par rapport à ces marges. C'est un point qu'on avait déjà un petit peu soulevé. L'évaluation qu'on avait faite n'était pas vraiment comparable à celle que l'on avait faite pour LOCAMETZ, parce que ce que l'on va vous proposer, c'est de l'aligner sur LOCAMETZ. LOCAMETZ, si vous vous rappelez, c'était en inter-commission. On peut penser que les arguments, je ne me souviens pas de tous les éléments de la discussion de LOCAMETZ, pouvaient être un petit peu différents, ne serait-ce que parce que les experts et les membres de la commission étaient différents puisqu'il y avait les deux commissions, il y avait la CNEDIMTS avec nous.

L'autre point, c'est ce que tu dis, le chef de projet va développer, c'est la répartition géographique de la disponibilité de ces radiotraceurs. On sait qu'il y a des questions de capacité de fabrication, de stockage, de transport. C'est un argument qui rentre dans les éléments du SMR, c'est-à-dire la mise à disposition du produit, un petit peu, bien que ça n'ait aucun rapport, comme pour les Car-T cell. C'est un petit peu la même philosophie, je dirais.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est exactement ça. Si vous vous rappelez bien, on avait vu PYLCLARI une première fois en accès précoce. C'était cet argument qui avait justifié la positivité de l'avis. Il avait beaucoup été discuté de la couverture géographique du besoin en disant que LOCAMETZ était marqué au gallium, donc on avait besoin d'un générateur de gallium et au moment de l'évaluation, il n'y avait que 35 centres qui avaient un générateur de gallium. On ne pouvait donc pas couvrir le besoin. À ce moment-là, RADELUMIN n'était remboursé que dans la récurrence. Vous pouvez voir sur cette diapositive la couverture de RADELUMIN à ce moment-là. Ce qu'apportait PYLCLARI au moment de l'évaluation, c'était une meilleure couverture sur l'ensemble du territoire. Je ne sais pas si j'ai répondu à la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il me semble.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- C'est important de voir ça.

M. le P^r COCHAT, Président.- On aura le même problème cet après-midi avec la révision de RADELUMIN pour lequel le problème sera grosso modo identique dans le cadre d'une audition aussi. Le Bureau a discuté de ces deux dossiers et a finalement conclu qu'il était tout à fait logique de s'aligner sur LOCAMETZ, c'est-à-dire d'accorder un SMR important sans revenir sur l'ASMR.

Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pour avoir participé à la première sur LOCAMETZ, j'imagine que vous l'avez analysée et j'imagine aussi qu'il y a peut-être une raison pour laquelle il n'y a plus d'inter-commission sur des projets comme ça, je ne sais pas si c'est la raison. Il y avait une approche CT et une approche de la CT sur un DEM avec une évaluation qui n'était pas la même. J'ai le souvenir que les membres de la CT avaient voté plutôt modéré qu'important pour le LOCAMETZ. Du coup, on se retrouve coincé, on va être obligé d'up-grader, je ne sais pas si on va tous le voter, parce qu'il y avait un choix initial qui ne correspondait pas à notre philosophie et notre façon d'évaluer les dossiers. C'est un peu gênant, je trouve.

M. le P^r COCHAT, Président.- La raison était que la quantité d'effets que recherchait la CT était surtout à travers la mortalité et la morbidité, alors que ce sont des facteurs qu'on n'a pas et qu'on n'aura jamais. Ça soulève toute la difficulté d'évaluation des actes de diagnostic pour lesquels la doctrine de la CT n'est pas vraiment adaptée, d'où l'intérêt d'avoir pris en compte l'avis de la CNEDiMTS. C'était l'intérêt de l'inter-commission. Pourquoi il n'y a pas d'autres inter-commissions ? C'est pour des raisons essentiellement organisationnelles. Comme vous le savez, c'est extrêmement lourd à faire pour une valeur ajoutée que les deux commissions considèrent comme marginale. Chaque fois qu'on pourra éviter les inter-commissions, on les évitera et c'est aussi pour cette raison que la CEDiag a été créée.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pourquoi on ne distingue pas la stadification initiale et la récurrence ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. On ne l'a pas fait lors de l'évaluation de PYLCLARI et de RADELUMIN. On l'avait fait pour LOCAMETZ, je suis d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ça ressemble à LOCAMETZ et LOCAMETZ a une cotation différente dans les deux situations, il me semble.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, ça fait le lien avec ce qui avait été fait précédemment, LOCAMETZ s'était passé en inter-commission et a eu les mêmes niveaux de SMR et d'ASMR sur les deux indications. Néanmoins, le produit qu'on voit aujourd'hui, PYLCLARI, est passé par la CEDiag. Un des éléments de la CEDiag, c'était de dire que le niveau de preuve n'était pas équivalent entre ces deux indications. Effectivement, sur la partie droite du diaporama, sur la récurrence, on peut considérer que PYLCLARI a le même niveau de preuve que RADELUMIN. Éventuellement, la question de l'alignement se pose assez facilement. Sur la partie stadification initiale, ce qui avait été présenté par la CEDiag, était de dire que le niveau de preuve n'était pas fondamentalement très éloigné, mais un petit peu différent entre ce qui avait été proposé pour LOCAMETZ et ce qui est aujourd'hui proposé pour le PYLCLARI. La question se posera pour RADELUMIN. Ce qu'ils proposent, c'est d'avoir une approche éventuellement différente sur les deux indications ou pas. En tout cas, les niveaux de preuve ne sont pas forcément comparables. Cela transpire aussi dans les discussions qu'on a eues initialement en CT, la première fois, et qu'il y a là aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour autant, si je m'en rappelle bien, nos experts et l'experte que le laboratoire a amenée, Madame Rousseau, disent bien qu'en pratique, ils utilisent les trois indifféremment et que cela leur permet de couvrir le besoin. C'est peut-être un petit peu

grossier comme approche, mais en pratique, c'est comme cela que cela se présente.

Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Au-delà de l'iniquité que l'on peut avoir par rapport à l'évaluation que nous avons fait, je voudrais savoir ce que cela change dans la pratique. Que ce soit un SMR modéré ou un SMR important, est-ce que cela change dans le prix qui va être approché, en sachant que ce qui est remboursé, c'est l'acte en lui-même. Autrement dit, dans la disponibilité du médicament, est-ce que cela va éventuellement changer quelque chose, est-ce que cela peut changer quelque chose, ce n'est pas clair pour moi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Pour moi, c'est l'acte qui est coté et non pas le médicament. Je pense qu'il y a le prix de vente du médicament aux établissements qui doit être impacté. La chef de projet a peut-être plus d'informations là-dessus ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, on n'a pas plus d'informations. Ce qui est certain, c'est qu'en termes de tarification, cela n'aura pas d'impact. Dans le choix d'un établissement de santé, il y a un produit qui a un SMR important, un produit qui a un SMR modéré.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous rappelle qu'on ne doit pas faire intervenir cet élément dans nos évaluations.

Catherine.

M^{me} SIMONIN.- Je voudrais parler de l'équité d'accès parce qu'apparemment, les couvertures du territoire ne sont pas les mêmes par rapport aux produits. Je pense que plus on aura de produits, plus on aura de chances d'avoir l'accès pour les patients dans les établissements. Ces produits de radiodiagnostic nucléaire doivent être produits proches de l'établissement. Il faut une couverture territoriale complète. Si on ne multiplie pas les produits, il y a des patients qui n'y auront pas accès.

M. le Dr TRINH-DUC.- Catherine, personne ne dit le contraire, c'est le niveau que l'on souhaite modifier, absolument pas l'accessibilité.

M^{me} SIMONIN.- Justement, par le niveau, l'accessibilité sera conditionnée. Si c'est juste un problème de prix, je vous rejoins, il faudrait bouger. Maintenant, si c'est un problème qui va neutraliser l'accès, cela dépend du territoire couvert par ce médicament. Ce radiomarqueur, par rapport aux autres, est-ce qu'il a une couverture différente des autres, qui se complètent ou pas ? Le radiodiagnostic a une durée de vie de transport qui n'est pas compatible avec un accès sur tout le territoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va avancer, je suis désolé, on a déjà dépassé le temps. Je propose qu'on passe au vote. Le Bureau propose un alignement. J'anticipe sur la discussion, je ne serai pas avec vous quand on vous en parlerez cet après-midi, mais je pense que nous aurons la même discussion pour le RADELUMIN. Pour les deux, le Bureau propose un alignement sur LOCAMETZ, c'est-à-dire un SMR important sans revenir sur l'ASMR. Je vous propose de voter sur un alignement ou pas sur LOCAMETZ.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants, il y a 17 voix pour l'alignement, 3 voix contre et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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