



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 octobre 2023

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. PYLCLARI - Examen — Post-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire entrer les experts pour PYLCLARI.

(Le Pr Sébastien Crouzet et le Pr Damien Huglo rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Crouzet et Monsieur Huglo. Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons voir ensemble le dossier PYLCLARI pour lequel nous allons voir les liens d'intérêt.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer les experts en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet puis nous donnerons la parole à Sébastien Crouzet puis Damien Huglo. Ensuite, il y aura un échange avec la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez évaluer la demande d'accès précoce post-AMM de la spécialité PYLCLARI, dont la DCI est le piflufolastat marqué au fluor-18, dosé à 1 000 et 1 500 mégabecquerels par millilitre en solution injectable. Il s'agit d'un produit à usage diagnostique, plus précisément un produit radiopharmaceutique se liant aux cellules exprimant le PSMA, qui a obtenu son AMM en juillet 2023. Le laboratoire revendique l'accès précoce dans l'ensemble du périmètre de l'AMM.

C'est un médicament 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 :

- en 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 une augmentation des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique après un traitement initial à visée curative.

Très rapidement, concernant la stratégie diagnostique du cancer de prostate, elle est décrite dans les recommandations françaises de l'AFU et européennes de l'EAU. Le diagnostic initial du cancer de la prostate comprend généralement une évaluation clinique, un dosage du PSA, une IRM. Enfin, une biopsie de la glande prostatique est réalisée pour confirmer le diagnostic et lorsqu'elle est positive, un bilan d'extension est réalisé.

Ce bilan d'extension initial comprend a minima l'IRM, qui peut s'accompagner d'autres examens d'imagerie en fonction du niveau de risque. Dans notre cas, chez les patients à haut risque, l'examen standard est basé sur la scintigraphie osseuse avec acquisition couplée à une TDM, donc la TEMP-TDM, plus une TDM thoracoabdominopelvienne. En option, une TEP-TDM peut être également réalisée. Peuvent être utilisés la TEP-TDM à la fluorocholine, la TEP-TDM

aux ligands radiomarqués du PSMA, dont un produit est aujourd'hui remboursé, à savoir le LOCAMETZ, un ligand du PSMA marqué au gallium-68.

Concernant la seconde sous-indication, donc en cas de suspicion de récurrence, une TEP-TDM peut également être réalisée après prostatectomie totale et si le PSA est supérieur à 1 nanogramme par millilitre ou après radiothérapie peu importe le niveau de PSA si les résultats d'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique. Dans ce cas, la TEP-TDM à la fluorocholine et la fluciclovine est également recommandée par l'AFU. Concernant les ligands radiomarqués du PSMA, ils sont également recommandés et les spécialités disponibles aujourd'hui sont encore une fois LOCAMETZ, mais également RADELUMIN, qui est un autre ligand radiomarqué, cette fois-ci au fluor-18. Il y a également un autre ligand du PSMA, le DKFZ-PZMA-11 marqué au gallium-68, qui est disponible en accès compassionnel.

Concernant les données disponibles qui ont été fournies par le laboratoire dans le cadre de ce dossier, elles reposent notamment sur trois études cliniques, d'abord l'étude OSPREY qui était une étude de phase 2-3, multicentrique, non comparative, en monobras et en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer les performances diagnostiques de PYLCLARI pour déterminer la présence ou l'absence de métastases des ganglions lymphatiques pelviens chez 268 patients présentant un cancer de la prostate à haut risque et candidats à une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien.

Cette étude avait également comme objectif secondaire d'évaluer ces mêmes performances diagnostiques, mais cette fois-ci chez les patients en récurrence locale d'un cancer de la prostate ou présentant une atteinte métastatique nouvelle ou progressive.

La seconde étude est l'étude CONDOR, une étude de phase 3 multicentrique, non comparative, monobras en ouvert, comme OSPREY, dont l'objectif principal était cette fois-ci de déterminer le taux de localisation correcte de la récurrence par rapport à un standard de vérité composite qui incluait l'histopathologie, des résultats d'imagerie et un suivi de la concentration PSA chez 208 patients suspectés de récurrence et/ou d'atteinte métastatique suite à une augmentation de la concentration de PSA.

Enfin, la dernière étude, qui est la seule comparative de ce dossier, est l'étude PYTHON, une étude de phase 3 multicentrique versus la TEP-TDM à la fluorocholine, randomisée, en ouvert et en cross-over, dont l'objectif principal était de comparer les taux de détection de la récurrence chez 207 patients suspectés d'une première récurrence suite à une augmentation de la concentration de PSA.

Comme vous pouvez le voir, seule l'étude OSPREY, et notamment cette étude dans la cohorte A, étudie la première sous-indication. Le reste des études et des données du dossier vont concerner la deuxième sous-indication à savoir la suspicion de récurrence.

Concernant la stadification initiale, donc les résultats d'OSPREY dans la cohorte A, les résultats de performance diagnostique par rapport aux données histopathologiques ont montré des résultats de données de spécificité allant de 96,3 % à 98,9 %, de sensibilité allant de 30,6 % à 41,9 %, de VPP allant de 78,1 % à 90,5 % au sein des ganglions lymphatiques et 100 % au

niveau de la glande prostatique, et de VPN allant de 81,4 % à 83,8 % au sein des ganglions lymphatiques.

Concernant ces résultats et l'ensemble des résultats dans cette sous-indication, on a l'absence d'une comparaison robuste avec d'autres examens diagnostiques disponibles, notamment les autres techniques d'imagerie conventionnelles, ou la TEP/TDM à la FCH ou au FNa, et l'absence de données robustes d'impact sur la prise en charge des patients ainsi que l'impact de ces changements par des critères cliniquement pertinents.

Concernant la seconde sous-indication, toujours dans l'étude OSPREY, donc les résultats sur la cohorte B, les résultats de performance diagnostique par rapport aux données histopathologiques ont montré des sensibilités et VPP allant respectivement de 92,9 % à 98,6 % et de 81,2 % à 87,8 %.

Concernant ces patients et cette étude, on peut noter que les patients qui ont été inclus dans cette cohorte B ne correspondent pas exactement à ceux qui sont traités par notre produit puisqu'il s'agit de patients dont le diagnostic de la récurrence locale est déjà avéré et qu'ils n'étaient pas suspectés de récurrence biologique.

Concernant la dernière étude, l'étude CONDOR, qui est la deuxième étude non comparative, les résultats sur le critère de jugement principal montraient des taux de localisation corrects de la récurrence allant de 84,8 % à 87,0 % par rapport à un standard de vérité composite. Le critère de jugement secondaire a montré chez 64 % des patients une modification de la prise en charge thérapeutique suite à la lecture des imageries TEP-TDM.

Enfin, concernant l'étude PYTHON, celle qui est comparative versus la fluorocholine, randomisée en ouvert et en cross-over, les résultats du critère de jugement principal ont montré un taux de détection de la récurrence statistiquement supérieur en faveur de la TEP-TDM au piflufolastat par rapport à la TEP-TDM à la fluorocholine avec des taux de détection de 60,4 % versus 41 %.

Concernant ces résultats, on a l'absence de validation par un standard de vérité des résultats de la TEP-TDM dans l'analyse de jugement principal puisque nous n'avons que la comparaison des taux de détection donc on ne sait pas si ces patients étaient réellement positifs ou non. D'une façon générale, sur cette étude, on a l'absence de gestion de la multiplicité des tests rendant impossible l'analyse statistique des résultats secondaires, notamment les données d'impact sur la prise en charge et les autres données de performance diagnostique.

On peut noter de façon générale dans cette seconde sous-indication qu'aucune étude n'évalue de façon robuste les performances diagnostiques de notre produit chez les patients en récurrence du cancer de la prostate.

Deux experts ont été sollicités pour solliciter ce dossier, le Professeur Huglo, expert externe, médecin nucléaire à l'Hôpital Huriez du CHU de Lille et le Professeur Crouzet, chirurgien urologue aux Hospices civils de Lyon à qui je vais laisser la parole.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais peut-être passer la parole à l'urologue d'abord, si vous êtes d'accord. Sébastien ?

M. le Pr CROUZET.- Merci beaucoup. Je n'ai pas eu le temps de préparer un PowerPoint, mais je vais vous le faire à capella. Sur ce produit, il y a eu pas mal d'éléments montrés sur cette présentation. Il y a effectivement deux indications revendiquées pour ce marqueur. Il y a la stadification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à haut risque avant un traitement initial à visée curative.

La deuxième indication était de localiser les récidives en cas de récurrence du cancer de la prostate après primotraitement. En prenant tout leur dossier, j'ai remarqué qu'ils notaient que le RADELUMIN n'était pas disponible pour cette indication-là alors qu'il me semblait que sur le Vidal, c'était noté comme tel, ou alors j'ai raté des éléments.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la stadification ?

M. le Pr CROUZET.- Initiale, oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire a déposé une demande d'inscription, mais qui n'a pas encore été évaluée par la CT.

M. le Pr CROUZET.- Je me souviens que nous l'avions vu et que ce n'était que pour les récidives, et quand j'ai refait le tour des publications HAS c'était noté ainsi, mais sur le Vidal, ils notent « stadification initiale du patient » pour le RADELUMIN.

M. le Pr HUGLO.- J'ai vu cela aussi, je pensais que c'était acté et que c'était aussi passé pour les phases précoces.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, nous sommes en train de l'instruire. Il passera en commission. La programmation est en décembre, normalement.

M. le Pr CROUZET.- D'accord. D'où la justification dans le dossier qu'ils étaient tout seuls dans cette catégorie. C'est pour cela que j'avais ce questionnaire. En cas de stadification initiale, le bilan standard, classiquement, c'est IRM, biopsie, scintigraphie osseuse et scanner. Le TEP-PSMA est supérieur à la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases ganglionnaires à distance, avec des niveaux de preuve qui étaient forts selon toutes les recommandations et sur l'étude qu'ils nous ont présentée.

Le comparateur externe est évidemment le LOCAMETZ et le RADELUMIN, mais on n'a pas de comparatif entre ces différents marqueurs du PSMA.

Dans le cas de la récurrence après primotraitement, il y avait deux situations, la récurrence après chirurgie et après radiothérapie, la plus classique étant après radiothérapie puisque les définitions sont claires avec Nadir + 2, des taux de PSA assez hauts qui permettent de faire des examens avec une sensibilité bien supérieure.

Le seul comparateur du PYLCLARI est le PET choline et ils ont montré un taux de détection qui était meilleur.

Il n'y a pas de comparatif avec le RADELUMIN ou avec le LOCAMETZ dans cette indication.

Pour ce qui est du post-chirurgie, comme les recommandations l'ont dit, on attend d'avoir un PSA un peu plus haut même si avec le PSMA, on peut demander ces examens avec des taux de détection qui restent corrects avec des PSA faibles. La définition de la récurrence est entre 0,2 et 0,4 nanogramme par millilitre. C'est vrai qu'on a pas mal de faux négatifs, et avec les marqueurs du PSMA, on améliore la performance. Dans les comparatifs présentés, ils avaient un taux de détection des atteintes ganglionnaires ou métastatiques qui était tout à fait correct dans cette indication-là.

Dans les critères demandés, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. On a d'autres moyens d'imagerie disponibles, surtout pour le post-radiothérapie, en récurrence de primotraitement, puisque le RADELUMIN n'est visiblement pas encore complètement validé même si cela devrait l'être.

L'innovation présentée, il n'y en a pas vraiment. Ce qu'ils présentent, c'est surtout une disponibilité territoriale meilleure. Globalement, on va avoir les mêmes conclusions qu'avec le RADELUMIN. Je pense qu'il n'y a pas vraiment de différence fondamentale sur la sécurité et les effets secondaires. Il n'y a pas de différence principale.

La vraie revendication du laboratoire dans tout ce dossier, par rapport à ce qui existe et qu'on a validé récemment, c'était surtout la disponibilité territoriale, puisqu'il y a une stabilité du produit qui est plus longue par rapport notamment au LOCAMETZ, mais par rapport au RADELUMIN, une disponibilité territoriale de fabrication qui couvre mieux les besoins et permet de fournir avec plus de facilité les centres, avec une meilleure couverture territoriale.

Les études ne comparent pas avec RADELUMIN et LOCAMETZ, donc entre les différents marqueurs du PSMA, nous n'avons pas de comparatif existant ou en tout cas présenté dans ce dossier, mais par rapport aux imageries classiques, cela confirme ce qu'on connaît déjà sur les autres marqueurs, une bien meilleure performance diagnostique dans les deux indications. On retombe très clairement sur le dossier RADELUMIN de façon proche. Il n'y a pas de grosse différence, hormis qu'ils demandent les deux indications d'emblée, ce qui est peut-être plus malin pour éviter les dossiers à répétition. Il n'y a pas de grande révolution non plus, mais c'est effectivement une revendication de facilité d'approvisionnement qui est faite par le laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Sébastien. Monsieur Huglo ?

M. le Pr HUGLO.- Merci de me laisser la parole. Nous pouvons passer cette slide parce que vous avez rappelé les deux indications pour lesquelles la demande d'accès précoce est demandée. Vous connaissez à peu près tous le PSMA et le cancer de la prostate vu le nombre de dossiers qui sont passés assez récemment. Je vais rappeler que le cancer de la prostate est une pathologie fréquente, donc on n'est pas du tout dans la rareté, mais elle est relativement grave puisque cela représente quand même le premier cancer chez l'homme de plus de cinquante ans et le troisième rang des décès pour ce type de patients.

Le caractère invalidant est un peu variable selon le moment où on le détecte et le moment de l'évolution de la maladie qui est généralement assez longue et parfois, notamment à des stades précoces, le traitement peut être plus délétère que la maladie par elle-même, ce qui fait qu'on laisse les patients en surveillance active en attendant d'avoir une indication

chirurgicale ou une indication de thérapie qui sera, on l'espère, curative et non pas simplement palliative. Voilà pour les aspects généraux, mais je pense que vous les connaissez bien.

Pour l'aspect dans le traitement repris, le terme de traitement n'est pas forcément adapté pour notre médicament puisqu'il n'a pas de but de traiter vraiment les maladies. Ce n'est pas un médicament qui soigne, c'est un médicament qui diagnostique et qui sert à l'imagerie. Je pense que la question est de savoir, au moment où on découvre le cancer de la prostate, si on passe directement sur un traitement palliatif ou si on peut envisager un traitement curatif. Le traitement curatif, c'est essentiellement la chirurgie et la radiothérapie.

Pour ce faire, on a besoin d'avoir le meilleur état des lieux du patient, qui repose bien sûr sur la clinique, sur le taux de PSA et sur les biopsies avec les scores de Gleason ou d'ISUP.

Au moment de la récurrence, est-ce que c'est une localisation qui peut éventuellement bénéficier d'un traitement ciblé ou est-ce qu'on doit d'emblée partir sur un traitement généraliste, en sachant qu'on peut parfois différer ce traitement généralisé en cas de récurrence si on peut réussir à la localiser et la traiter de façon spécifique ?

Vous avez rappelé les différents examens réalisés, l'IRM, notamment dans le stade précoce et localisé, et d'autres examens pour rechercher des localisations à distance, qu'elles soient ganglionnaires ou osseuses puisque c'est un cancer ostéophile. En gros, la scintigraphie osseuse, la TEP à la fluorocholine et la TEP au PSMA sont les examens de médecine nucléaire qui ont évolué avec le temps. C'est-à-dire qu'on avait la scintigraphie osseuse quasiment uniquement, jusqu'à ces nombreuses dernières années maintenant, avec la TEP à la fluorocholine, et maintenant, on dispose des radioligands du PSMA.

Je pense que les vrais comparateurs de notre PYLCLARI sont les deux autres radioligands du PSMA disponibles, donc le RADELUMIN qui est un PSMA fluoré, et le LOCAMETZ qui est un PSMA marqué au gallium-68. Vous en avez cité un autre, le PSMA-11, qui a été en ATU ou en accès précoce, et qui a en gros le même ciblage que LOCAMETZ.

Il existe des médicaments équivalents. La question, c'est qu'ils ne sont pas disponibles partout et de façon aussi large que souhaitable.

Concernant le caractère innovant, les radioligands du PSMA sont innovants en tant que tels parce qu'ils sont plus performants que la fluorocholine ou la choline qui peut être disponible par ailleurs. Vous avez rappelé l'étude OSPREY. Il y a eu d'autres études sur les radioligands du PSMA, mais qui ne faisaient pas forcément appel au PYLCLARI, notamment pro-PSMA, qui montrent quand même qu'il existe, par les radioligands du PSMA, sur la phase précoce, une efficacité plus importante avec une meilleure performance par rapport à l'imagerie conventionnelle, voire par rapport à la choline.

La sensibilité n'est pas à 100 %, loin de là, notamment pour de toutes petites localisations ganglionnaires, et cela n'empêche pas le curage et n'empêche pas de détecter des lésions, mais notamment pour le PSMA, on a une spécificité qui est quand même importante pour les cellules du cancer de la prostate, en tout cas plus importante que la choline. Par rapport à la fluorocholine, par expérience, où on a parfois des fixations modérées sur des ganglions dont

on a du mal à se dire si c'est un cancer de la prostate ou de l'inflammatoire, le PSMA est plus décisionnel et mieux tranché que la fluorocholine pour ces bilans initiaux.

Dans les récidives biologiques, il n'y a que PYTHON qui a été cité, puisque cela concerne le PYLCLARI en comparaison à la choline, mais il y a eu d'autres études et à chaque fois, les radioligands du PSMA sont supérieurs à la fluorocholine. Cela ne fait que confirmer ce qui est connu d'un point de vue plus général pour les radioligands du PSMA.

On n'a pas qu'un seul radiopharmaceutique ligand du PSMA. Il y en a plusieurs. Leur différence peut être liée au radioélément pour lequel il est radiomarké, avec le LOCAMETZ qui est marqué au gallium-68 dans la radiopharmacie, ou des traceurs prêts à l'emploi marqués au fluor-18. On le verra après, mais il y a une différence de caractère pratique entre ces deux puisque tous les services ne permettent pas de disposer de PSMA marqué au gallium-68. On a parfois des différences de biodistribution entre les différents traceurs.

Il y a eu, même si cela n'a pas été rapporté par le laboratoire, quelques études qui ont comparé, soit sur des cohortes soit sur un nombre limité de patients, d'une part le PYLCLARI avec le RADELUMIN et d'autre part le PYLCLARI par rapport au gallium-68. Cela a été fait sur entre 10 et 20 patients dans les deux cas. Pour le PYLCLARI versus le PSMA-11 marqué au gallium-68, c'est surtout l'avantage du traceur fluoré qui est lié à l'aspect technologique. La résolution spatiale liée au fluor-18 est meilleure que la résolution spatiale liée au gallium-68 d'un point de vue technique.

Pour la comparaison entre le RADELUMIN et le PYLCLARI, c'est lié à la biodistribution des deux traceurs. Le PYLCLARI a une élimination urinaire qui est plus importante que celle du RADELUMIN, donc pour rechercher des localisations au niveau du pelvis, le RADELUMIN a un avantage. Ceci dit, on a l'habitude des traceurs à élimination urinaire donc on fait des temps précoces, on injecte LASILIX. Ce sont des choses que l'on peut maîtriser aussi.

En revanche, le RADELUMIN a parfois des fixations un peu plus suspectes au niveau osseux dont on ne sait pas faire la part, et que le PYLCLARI a moins. Il y avait une meilleure reproductibilité interopérateur avec le PYLCLARI qu'avec le RADELUMIN. Il y a moins de cas un peu douteux. Je n'ai pas dit que PYLCLARI était meilleur parce qu'il est difficile de le dire, mais il est au moins aussi performant que les deux disponibles.

Globalement, pour moi, il ne faut pas prendre que le PYLCLARI par rapport au reste du monde. Ce sont les radioligands dont le PYLCLARI. C'est ce qui me paraît important. Il n'y a pas de raison que le PYLCLARI soit forcément mieux ou pas. Toutes les études montrent que les lésions qui fixent un traceur du PSMA fixent les autres aussi. Quand il y a des comparaisons qui sont faites, en général, il n'y a pas de différence dans la détection. Il y a des différences éventuellement sur la facilité d'interprétation, mais pas sur la spécificité et la sensibilité globale de ces traceurs.

Il y a ce côté sur lequel le laboratoire pousse à mettre en œuvre le PYLCLARI en accès précoce. Il y a plus de 200 services de médecine nucléaire en France, je crois qu'on est à 220 ou quelque chose comme cela, et vous voyez que le nombre de services de ville qui disposent de générateur de gallium est autour d'une vingtaine. Cela ne couvre pas l'ensemble du territoire. Ça, c'est pour l'accès au PSMA marqué au gallium-68.

Pour les PSMA marqués au fluor-18, le RADELUMIN est fabriqué au sud de Paris, voire sur la frontière allemande. Je me suis renseigné, cela permet de couvrir plus de la moitié du territoire français puisqu'ils peuvent aller jusqu'à Clermont-Ferrand, Lyon, Nantes. En revanche, sur la pointe bretonne, non, et Bordeaux, Toulouse et le Sud-Est ne sont pas accessibles pour l'instant. Je pense qu'ils espèrent faire des accords pour pouvoir étendre éventuellement leur couverture nationale, mais dans l'immédiat, ce n'est pas le cas. Même s'ils réussissent dans un futur, je ne sais pas quand ce sera, et ce serait plutôt sur Marseille et cela ne couvrira pas le Sud-Ouest.

Je pense qu'il n'y a pas beaucoup de risque à donner l'accès précoce au PYLCLARI parce que les radioligands du PSMA sont largement utilisés hors France depuis très longtemps, et en France depuis peu, mais ils sont déjà utilisés et on sait que c'est plus performant que ce dont on dispose actuellement. L'accès précoce permettrait de couvrir au moins l'ensemble de la métropole.

Je vous remercie pour votre attention. La diapositive suivante, c'est juste pour vous montrer qu'il y a de nombreux et variés radioligands du PSMA. On retrouve à gauche ceux marqués au gallium, au milieu le PYLCLARI et à droite le RADELUMIN. On voit surtout que l'activité pelvienne est modérée avec le RADELUMIN. On ne voit pas trop la vessie, mais c'est au prix d'une élimination hépatique qui n'existe pas chez les autres. Chacun a ses avantages et ses défauts. On pourrait en voir d'autres apparaître.

Je suis prêt pour la discussion.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je vais passer la parole à mes collègues, mais sur cette diapositive, et vous y avez fait allusion un peu avant, ces grosses variations de pharmacocinétique des produits ne vous gênent-elles pas, techniquement ?

M. le Pr HUGLO.- Je pense qu'il faut mieux connaître le traceur qu'on va utiliser et je pense que les gens vont choisir plus facilement l'un et l'autre et pas passer de l'un à l'autre. Pour Lille, on a le PSMA gallium, on est habitué à l'un, on n'a pas testé les autres. Pour les autres, c'est dans la littérature que je peux dire qu'il existe des différences qui ont été relevées.

On a des expériences, nos collègues de Belgique par exemple utilisent le DCFPyL depuis déjà plus d'un puisque l'année dernière une collègue racontait déjà son expérience et elle avait l'air de trouver que c'était un traceur qui n'avait pas la gêne qu'a le RADELUMIN sur quelques foyers osseux, notamment.

Je pense que quand on a la connaissance des avantages et des défauts de chaque traceur, c'est une question d'expérience et d'habitude du médecin nucléaire. Il faut bien que nous servions à quelque chose, il ne s'agit pas seulement de voir des taches, il faut après attribuer la spécificité et la sensibilité pour savoir comment interpréter ces différentes tâches que l'on voit sur l'ensemble du corps entier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux questions. Premièrement, dans une des diapositives de présentation initiale, on parlait d'un taux de sensibilité aux alentours de 30 %

à 40 % pour les adénopathies pelviennes. Bien sûr, il doit y avoir un gradient en fonction du diamètre et du volume de l'adénopathie. Je voudrais savoir, dans ce cadre-là, si c'était lié en particulier au parasitage par les images d'élimination urinaire, et s'il y a des progrès par la suite qui sont envisageables. C'est ma première question.

Ma seconde question est une question de Béotien. Quand c'est le fluor-18, produit par l'industriel, est-ce acheminé par avion ? La demi-vie n'est pas non plus très longue. Voilà mes deux questions.

M. le Pr HUGLO.- Non, c'est uniquement par transport routier. Il y a eu des transports par avion, au tout début de la TEP quand on se faisait livrer d'Autriche, parce que c'était les premiers traceurs. C'était un peu exotique et c'était livré par les laboratoires IASON qui sont situés en Autriche. Cela arrivait au Bourget en avion, mais actuellement, pour tous les cyclotrons français, c'est par la route.

Pour la première question, un des facteurs limitants, c'est notamment la taille des ganglions parce que, notamment dans OSPREY, ils avaient refait l'étude en ne considérant que les ganglions de plus de 5 millimètres, et déjà, la sensibilité montait à plus de 60 %. Vous voyez donc que le facteur taille entrainait en ligne de compte.

Après, c'est quelque chose qu'on connaît bien même avec le FDG qui est notre traceur de référence par rapport au ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Sur l'analyse histologique pour chercher des micrométastases qu'on ne verra pas, s'il y a 4 ou 5 cellules présentes, elles ne seront pas visibles et le taux de fixation ne sera pas suffisant pour être détecté. On a donc quand même une limite à la détection qui est essentiellement liée à l'importance de l'envahissement.

M. le Pr CROUZET.- On parle aussi d'un stade initial, dans le taux de détection de ganglions avant traitement pour des cancers à haut risque, où déjà, de base, on est autour de 20 % à 25 % de risque d'envahissement ganglionnaire. Cela dépend de l'agressivité et de l'étendue du cancer, mais on part avec peu d'atteintes. Il faut toujours rappeler, mais c'est valable pour tous les traceurs, que dans cette indication-là, on n'a aucune idée de l'intérêt oncologique des marqueurs chez les cancers avant primotraitement pour l'évaluation ganglionnaire.

Les études qui ont été publiées montrent surtout que cela guide le curage sur des zones qui n'auraient pas forcément été concernées par ce curage si les marqueurs au PSMA nous indiquent des ganglions un peu hors champ classique qui permettent d'adapter le curage.

À part cela, nous n'avons pas de données du tout sur l'intérêt oncologique de cela. Cela n'a pas été démontré. Cela va de plus en plus être fait dans les bilans de cancers à haut risque, les recommandations vont changer de notre côté. Pour l'instant, c'est une possibilité, avec un niveau de preuve qui est faible dans l'intérêt. On sait que c'est mieux que la choline, c'est sûr. Cela fait mieux que la scintigraphie scanner, c'est prouvé également, mais on n'a pas de données sur l'implication et la conséquence oncologiques de ces évaluations.

On peut penser que ce sera mieux d'avoir une évaluation plus précise, mais les risques de dérive seraient de classer les patients en métastatiques ou micrométastatiques alors qu'en

bilan standard on les aurait quand même traités avec de potentielles pertes de chance de ce côté-là.

Pour ce qui est des patients en récurrence après primotraitement, c'est-à-dire après radiothérapie ou chirurgie, toutes les études d'hormonothérapie de deuxième génération, toutes les études publiées pour le traitement de cancers métastatiques, ont été faites avec diagnostic et suivi sur scinti-scanner. On n'a pas du tout de comparatif avec des détections plus précoces qu'on aura avec des marqueurs au PSMA. C'est donc à nous d'ajuster les guidelines pour cela. C'est toujours la précaution à avoir en tête. C'est qu'on va trouver des choses plus tôt et donc ajuster des traitements que nous n'aurions pas fait avec les données scientifiques actuelles. J'ai un peu débordé sur les ganglions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est important. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. Je me posais la question sur le niveau d'exigence des capacités diagnostiques. Je vois « atteinte de critère de succès défini supérieur à 0,2 », une sensibilité à 0,8, une sensibilité à 0,4 des capacités globales à 60 % versus 40 %. Ce n'est pas terrible pour un test diagnostique. Y a-t-il des guidelines des sociétés savantes demandant à être plus exigeant ? Comment évaluez-vous globalement ces performances moyennes ?

M. le Pr CROUZET.- Tout le problème, c'est le comparatif parce que pour reprendre les capacités diagnostiques en bilan d'extension de cancer à haut risque, en bilan initial, comment savoir s'il n'y avait effectivement pas de ganglion positif vu que ces patients sont opérés avec curage ? Le comparatif est difficile. Il faudrait faire des curages excessivement extensifs pour pouvoir vérifier toutes les aires ganglionnaires et les comparer au PSMA pré-traitement pour voir si effectivement ils l'avaient vu ou pas, s'il y avait des ganglions positifs qu'ils n'avaient pas vus. On se base surtout sur les données du curage standard et sur les données d'évolution derrière, sur des métastases qui apparaîtraient secondairement. C'est un vrai problème du comparatif.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est cela, Sébastien, mais je me permets de t'interrompre parce que le temps de discussion va être contraint. Je ne parle pas de l'absence du test de référence, je parle des seuils qui sont définis, j'imagine par le fabricant, et qui sont quand même extrêmement bas. On a quand même mieux dans les tests diagnostiques en médecine et en chirurgie en général. 0,2 pour le seuil décrit comme étant pertinent, c'est quand même moins-disant. Les sociétés savantes ont elles-mêmes des exigences qui sont supérieures en disant « cliniquement, on attend pour nos patients des performances à tel niveau » ?

M. le Pr CROUZET.- Plus c'est élevé, plus on prend, c'est sûr, mais pour l'instant, on n'a rien comme comparatif. C'est-à-dire qu'on n'a pas d'autre équivalent pour faire ce type de bilan. On a le scinti-scanner et on sait que cela fait moins bien. Le seuil est très discutable, c'est certain, mais comme on compare avec des choses dont les seuils sont encore moins bons, ce sera toujours mieux. Malheureusement, il n'y a pas de seuil défini officiellement.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Je crois qu'il n'y a plus de questions ou de commentaires. Nous vous remercions tous les deux pour vos topos et vos réponses à nos questions.

(Le Pr Sébastien Crouzet et le Pr Damien Huglo quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une question. Dans la doctrine pour l'accès précoce, l'accessibilité est-elle un élément à prendre en compte ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. Tu as raison de poser la question, parce que c'est vraiment le point clé de l'acceptation de l'accès précoce pour ce dossier. C'est vrai qu'il y a des traitements appropriés, mais comme il n'y a pas de répartition géographique équitable, du coup, il n'y a pas de traitement approprié dans certaines régions de la France.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Dans la doctrine, au niveau traitement approprié, il est écrit qu'une alternative a été considérée comme accessible en pratique courante dès lors qu'elle est disponible en France équitablement pour tous les patients à la date de l'évaluation de l'accès précoce. Je pense que cette notion a bien été détaillée par les experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela n'a rien à voir, mais c'est un peu comme la problématique des CAR-T, finalement. Ce n'est pas tout à fait la même chose, mais c'est une problématique comparable.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- J'en profite car nous sommes sur la slide du chef de projet. Il y a une petite subtilité. On a effectivement deux indications et sur l'indication de droite, concernant les récurrences, vous voyez qu'on a évalué deux produits. Le premier était le RADELUMIN pour lequel on avait donné une ASMR IV et l'accès précoce pour ce produit. Dans l'indication de la stadification, on a aujourd'hui vu un seul produit, le LOCAMETZ, dont le niveau de preuve est finalement proche du produit que nous voyons aujourd'hui. L'intercommission avait donné une ASMR V dans la stratégie de diagnostic.

Vous voyez qu'aujourd'hui on ne voit pas le droit commun, nous le verrons plus tard parce que le dossier de droit commun a été déposé un peu en retard par le laboratoire, mais on est bien éventuellement sur deux indications avec deux niveaux de preuve différents. Dans un cas, pour RADELUMIN, on avait donné une ASMR IV et l'AP. Dans un autre cas, l'antériorité d'un autre dossier qui est le LOCAMETZ, c'était de donner une ASMR V dans la stratégie de diagnostic. Ce sont des éléments à avoir en tête, pas pour le vote « traitement approprié » mais pour le vote sur la présomption d'innovation, éventuellement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est discutable. La nuance est importante, mais je pense qu'en pratique, cela ne changera pas grand-chose et que de toute façon il y aura ce problème de disponibilité et de répartition géographique, quelle que soit l'indication. Autant, cela pourra influencer éventuellement le droit commun, autant, sur l'accès précoce, je pense qu'on peut regrouper les deux indications. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai bien compris que c'était un problème d'accessibilité qui pouvait donner ou non l'accès précoce à cette molécule. Je n'ai pas très bien compris l'explication de l'expert scintigraphiste quant à savoir si ce médicament couvrirait

toutes les zones non accessibles aux autres. J'ai cru comprendre que c'était surtout le Nord-Est de la France qui était couvert. Est-ce que ce sont des zones où il y a une carence des autres radioéléments ? Quelle est la situation pour l'Ouest et le Sud-Ouest de la France ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je passe la parole à Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je me suis renseigné sur le sud de la France. Il y a un ou deux sites producteurs de RADELUMIN dans la région parisienne et dans le Nord, il n'y en a absolument pas dans le Sud et il n'est pas prévu dans l'immédiat d'en avoir un. PYLCLARI est en train de mettre en place un site de production à Bordeaux et il y en aura un probablement à Toulouse dans le courant de l'année prochaine, ainsi que Marseille également. On a un peu l'impression qu'ils sont en train de se partager la production en France.

En tout cas dans le Sud, actuellement, il n'y a pas de possibilité d'avoir RADELUMIN. Bien entendu, pour celui qui est marqué par le gallium, il faut avoir la possibilité de produire le gallium dans les services de médecine nucléaire, et là encore, il n'y a pas tous les services de médecine nucléaire dans le Sud qui ont la possibilité de produire du gallium. Il y a un vrai problème de couverture.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Est-ce que ce radioélément répond ? Je n'ai pas bien compris cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, ce radioélément est en train de répondre. C'est-à-dire qu'ils sont en train de préparer la couverture avec ce radioélément sur le Sud. D'ailleurs, le schéma qui est montré là le confirme.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les différences sont sur la couverture géographique et la pharmacocinétique, mais il nous a bien démontré que cela ne changeait pas grand-chose dans les performances diagnostiques, donc il ne reste finalement que cette histoire de couverture géographique, mais qui me paraît être un élément suffisamment important pour qu'on le retienne pour l'AP.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je me souviens bien, pour l'AP il faut que le fabricant puisse mettre dans les deux mois à disponibilité des patients le produit. Est-ce que ce sera le cas dans les zones géographiques actuellement non couvertes, dans les deux mois ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons le mettre comme condition dans l'accès précoce. Je propose que nous votions cet AP de manière globale et que l'on revienne sur les quatre critères si l'avis est négatif.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- J'entends bien qu'il faut que ce délai de deux mois pour mise à disposition des produits soit respecté, cela me paraît fondamental.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela fait partie de l'AP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants pour ce vote. Il y a 19 voix favorables et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. L'accès précoce est accepté.