

COLLÈGE DÉLIBÉRATIF

PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 30 NOVEMBRE 2023

(SALLE 4C/180 / TEAMS)

ORDRE DU JOUR

LISTE DES PRESENTS	2
DELIBERATIONS	3
DECISIONS	3
1. DECISION PORTANT SUR L'ACTIVITE PHYSIQUE : VOTRE MEILLEURE ALLIEE - RAPPORTEUR : C. SAOUT - CONTRE-RAPPORTEUR : C. GEINDRE	3
2. AVIS ET DECISION PORTANT SUR LA GRANDE PRECARITE ET TROUBLES PSYCHIQUES - INTERVENIR AUPRES DES PERSONNES EN SITUATION DE GRANDE PRECARITE PRESENTANT DES TROUBLES PSYCHIQUES - RAPPORTEUR : C. SAOUT - CONTRE-RAPPORTEUR : C. COMPAGNON	6
3. AVIS ET DECISION PORTANT SUR L'ÉVALUATION DES ULTRASONS FOCALISES DE HAUTE INTENSITE (HIFU) DANS LE TRAITEMENT A VISEE CURATIVE D'UN ADENOCARCINOME LOCALISE DE LA PROSTATE A RISQUE FAIBLE OU INTERMEDIAIRE ET DANS LE TRAITEMENT DES RECIDIVES LOCALES APRES ECHEC DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE - RAPPORTEUR : J.-Y. GRALL - CONTRE-RAPPORTEUR : C. COMPAGNON	8
4. DECISION PORTANT SUR L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE DE LA SPECIALITE KEYTRUDA (CARCINOME RENAL) - RAPPORTEUR : P. COCHAT - CONTRE-RAPPORTEUR : J.-Y. GRALL	11
5. DECISION PORTANT SUR LE RENOUELEMENT D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE POST-AMM DE LA SPECIALITE PADCEV 20 MG POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION ET PADCEV 30 MG POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION (CARCINOME UROTHELIAL) - RAPPORTEUR : P. COCHAT - CONTRE-RAPPORTEUR : J.-Y. GRALL	12
6. DECISION PORTANT SUR L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE DE LA SPECIALITE TALZENNA DANS LE CANCER DE LA PROSTATE (CPRCM) - RAPPORTEUR : P. COCHAT - CONTRE-RAPPORTEUR : J.-Y. GRALL	12
7. DECISION PORTANT SUR L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE DE LA SPECIALITE NON ENCORE DISPONIBLE (MOMELOTINIB) - RAPPORTEUR : P. COCHAT - CONTRE-RAPPORTEUR : J.-Y. GRALL	14

Liste des présents

Étaient présents :

- M. le Professeur Lionel Collet, président
- M. le Professeur Pierre Cochat
- M^{me} Claire Compagnon
- M^{me} le Professeur Anne-Claude Crémieux
- M^{me} Catherine Geindre
- M. le Docteur Jean-Yves Grall
- M. Christian Saout

Participaient :

- M^{me} Vanessa Pideri
- M. Pierre Gabach
- M^{me} Marie-José Moquet
- M^{me} Aïssatou Sow
- M^{me} Joëlle André-Vert
- M. Cédric Carbonneil
- M^{me} Floriane Pelon
- M^{me} Emmanuelle Bara

Délibérations

La séance s'ouvre à 9 heures 30.

En début de séance, le président rappelle que les membres du collège ne peuvent prendre part ni aux délibérations ni aux votes s'ils ont un intérêt direct ou indirect avec un dossier examiné conformément à la charte de déontologie et au règlement intérieur du collège. Il indique que le Comité de validation de l'analyse des déclarations d'intérêts (CVDI) n'a émis aucun avis de dépôt.

Décisions

- 1. *Décision portant sur l'activité physique : votre meilleure alliée - Rapporteur : C. Saout - Contre-rapporteur : C. Geindre***

Joëlle ANDRÉ-VERT

Ces deux documents destinés aux usagers concernent l'activité physique dans deux situations : l'arthrose des membres et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI).

Les documents usagers ont fait l'objet d'un projet en autosaisine qui a fait suite aux référentiels publiés l'année dernière par le Service bonnes pratiques (SBP). Seize documents en lien avec ces référentiels avaient été publiés l'an dernier. Nous vous en présentons aujourd'hui deux qui n'avaient pas pu être réalisés dans les temps pour être publiés au moment de la communication faite en décembre 2022.

Ces documents sont exactement sur le même format que l'année précédente – vous en avez un à l'écran. Un chapeau précise toujours à qui l'on s'adresse ; aux personnes qui ont de l'arthrose. On explique l'objectif de la fiche qui est d'aider à suivre les conseils et la prescription d'activité physique du médecin. On informe que ces fiches spécifiques à une pathologie sont rattachées à une fiche complémentaire apportant des informations générales sur l'activité physique qui avait été publiée l'année dernière.

Un chapitre porte sur les bénéfices de l'activité physique même quand on a de l'arthrose, dans quelles conditions l'activité peut être prescrite et quel type d'activité. On rappelle ici que l'activité physique doit être d'intensité modérée, par exemple la marche, mais néanmoins, des activités sportives de loisir peuvent être proposées.

Un petit paragraphe indique toujours les précautions à prendre et les situations éventuelles où l'activité physique est contre-indiquée.

Ces fiches sont très simples, elles ont pour objectif de compléter la consultation du médecin qui est centrée sur l'activité physique qu'il prescrit. Bien sûr, elles n'ont pas pour objectif de la remplacer.

Lors du Collège d'orientation et d'information (COI), vous m'aviez demandé de regarder les téléchargements. Je vous avais dit que les fiches étaient assez peu téléchargées. Nous avons regardé sur l'année dernière, puisque cela fait juste un an que les autres sont publiées. 5 000 téléchargements ont été effectués concernant le diabète de type 2. Pour le diabète de type 1, même si ce ne sont pas du tout les mêmes situations et que la prévalence n'est pas la même, la fiche a été téléchargée seulement 500 fois. Il est très difficile d'interpréter ces chiffres puisqu'une même personne peut télécharger plusieurs fois un même document et qu'un médecin peut télécharger une fois et ensuite, donner le QR code à ses patients, donc beaucoup auront la fiche. Il est très difficile de savoir exactement comment ces documents sont diffusés. En tout cas, cela vous donne une idée ; 500 téléchargements en un an pour la fiche grossesse, la maladie coronaire, le diabète de type 1, la schizophrénie. On arrive à près de 1 000 pour la maladie de Parkinson, le cancer, la dépression post-partum, l'asthme ; un peu plus, autour de 4 000 téléchargements pour la fiche générique sur l'activité physique, et un peu moins de 3 000 pour le surpoids. Voilà pour ce qui a été identifié par le Service communication, que je remercie.

Christian SAOUT

Je n'ai vraiment rien à ajouter à cette présentation qui est excellente et à tous ces ajustements qui ont été faits dans ce domaine de l'activité physique pour l'arthrose. Je suis d'accord.

Catherine GEINDRE

Tout à fait d'accord aussi, je trouve ces fiches très bien faites. Comme le disait Joëlle, elles sont à la fois très simples, très pédagogiques et elles ciblent bien les usagers pour lesquels elles sont faites.

Au travers des chiffres, on voit qu'il commence à y avoir un petit effet boule de neige de ce qu'elles sont et de ce qu'elles peuvent apporter. Cela me paraît très bien. J'y suis très favorable.

Claire COMPAGNON

Avis très favorable à ces fiches d'information pour les usagers.

Il y a peut-être une réflexion supplémentaire à avoir sur la diffusion. Quels seraient les relais possibles de ces documents ? Au-delà des usagers ou des professionnels qui peuvent les télécharger, on pourrait sans doute interpeller d'autres interlocuteurs.

Jean-Yves GRALL

Rien à dire de plus, avis très favorable.

Anne-Claude CRÉMIEUX

La fiche est très bien et parce qu'elle est très bien, je m'interrogeais sur la possibilité que l'Assurance maladie la diffuse, puisqu'elle est en contact avec les acteurs de santé. Le diabète étant leur cheval de bataille, pourquoi n'est-ce pas diffusé par l'Assurance maladie qui intervient régulièrement sur le diabète ?

Pierre GABACH

Pas seulement la fiche patient, même les fiches pour les professionnels, tout simplement parce que ce n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie, et parce qu'il y a actuellement un débat dans le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS), à savoir si l'on prend en charge l'activité physique adaptée pour le cancer, pour le diabète... Cela a été enlevé, remis et à nouveau enlevé et remis, donc on attend le PLFSS.

Pour l'instant, malgré les recommandations de la HAS, cette activité physique adaptée, dont l'efficacité a été démontrée sans aucun doute, elle est très efficace, n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie.

Anne-Claude CRÉMIEUX

Le diabète, bien sûr.

Pierre GABACH

Pour le diabète, ce n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie. Je le suis ainsi que mes adjointes et surtout Valérie. Au débat parlementaire du PLFSS, on le met, on l'enlève, on le remet, donc on voit qu'il y a une discussion sur le sujet.

Anne-Claude CRÉMIEUX

Vous voulez dire que la fiche pour le diabète est centrée sur l'activité physique, donc ce n'est pas l'ensemble des conseils de...

Pierre GABACH

Je crois que l'on ne se comprend pas.

Non, il y en a une sur l'activité physique pour les médecins. Ça, c'est celle pour les patients...

Anne-Claude CRÉMIEUX

Oui, j'ai bien compris que l'activité physique n'était pas prise en charge par l'Assurance maladie, mais on a parlé des téléchargements des fiches. Il y a la fiche sur le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Ça n'est que l'activité physique sur les diabètes de type 1 et 2, c'est ça ?

Pierre GABACH

Ça n'est que l'activité adaptée, oui, bien sûr.

Anne-Claude CRÉMIEUX

D'accord.

Pierre GABACH

Après, on fait une recommandation sur le diabète par ailleurs, mais il y a une fiche particulière sur les diabètes de type 1 et de type 2.

Anne-Claude CRÉMIEUX

C'est celle-là qui n'est diffusée qu'à 500 exemplaires.

Pierre COCHAT

À 500 exemplaires, mais le type 2 est à 3 000, je crois.

Joëlle ANDRÉ-VERT

5 000, même.

Pierre COCHAT

Oui, c'est ça.

Lionel COLLET

Là, on se prononce sur cet avis, on finit le tour de table.

Pierre COCHAT

Je suis tout à fait d'accord. Ces fiches sont très bien et je remercie Joëlle d'avoir récupéré les téléchargements. On a échangé en amont pour dire qu'il fallait justement revoir l'aspect communication, parce que c'est surprenant que certains téléchargements soient relativement peu importants. Je vois qu'Emmanuelle est là, je ne l'avais pas vue, elle va sûrement nous dire un petit mot.

Certaines sont peu téléchargées, comme la maladie coronarienne. C'est incroyable ; 500 téléchargements alors que cela devrait être largement diffusé. Cela pose question sur cet aspect diffusion. Emmanuelle nous dira peut-être ce qu'elle en pense.

Emmanuelle BARA

En effet, je trouve que cela fait très peu de téléchargements. Je m'interroge également sur la quantification réelle de la prescription de l'activité physique. On a deux choses ; les médecins qui prescrivent de l'activité physique savent-ils que ces fiches existent et les téléchargent-ils ? Manifestement, non. Mais derrière aussi, à moins que Pierre ait des notions, je trouverais très intéressant de cerner et d'approcher d'une manière ou d'une autre la réalité de la prescription de l'activité physique sur ordonnance.

Je pense qu'aujourd'hui, le principal sujet est là. Ce qui n'enlève rien au sujet de la diffusion auquel il faut que l'on s'attache, mais globalement, ce qui me pose question aujourd'hui, c'est combien de médecins prescrivent de l'activité physique, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne – je ne sais plus quel est le point que tu évoquais, Pierre.

En tout cas, il est certain que ces chiffres sont faibles et de manière plus générale, cela interroge aussi nos capacités à faire en sorte que nos documents usagers atteignent leur cible.

Toutes les pistes que j'ai entendues autour de la table sont bonnes, y compris travailler plus étroitement avec l'Assurance maladie quand c'est possible. Pierre a expliqué pourquoi cela ne l'était pas pour le moment. Tout est bon à prendre, car en effet, c'est faible.

Lionel COLLET

Nous sommes là en réunion du collège où nous avons à donner notre avis sur ce document. La diffusion et l'impact doivent faire l'objet d'une autre discussion plus générale, si vous le voulez bien. Je suis également favorable, donc à l'unanimité, nous adoptons ce document sur l'activité physique.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant adoption des documents usagers relatifs à l'activité physique.

2. Avis et décision portant sur la grande précarité et troubles psychiques - Intervenir auprès des personnes en situation de grande précarité présentant des troubles psychiques - Rapporteur : C. Saout - Contre-rapporteur : C. Compagnon

Marie-José MOQUET

Ce travail cible les personnes en situation de grande précarité et présentant des troubles psychiques. Lors du COI, nous vous avons expliqué que ce document ne concerne pas de catégorie diagnostique bien spécifique du point de vue de la classification des maladies psychiatriques, que nous avons ciblé ce travail sur les personnes sans logement ou risquant de le perdre du fait de leurs troubles psychiques, et que l'on a travaillé également sur la prise en compte de vulnérabilités spécifiques (âge, genre, troubles associés, parcours de migration).

L'objectif était de fournir de bonnes pratiques partagées par l'ensemble des professionnels des champs sanitaire et social, et notamment aux acteurs de première ligne et du logement qui sont en contact avec ces populations sans domicile.

Aïssatou et moi avons accompagné ce travail commun à la Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (DAQSS) et à la Direction de la qualité de l'accompagnement social et médico-social (DIQASM). Florence Ligier côté DIQASM et Anne Depaigne-Loth pour la DAQSS en ont été les cheffes de projet.

Le Bureau mixte a vu ces documents puis une prévalidation de la Commission en charge du social et du médico-social (CSMS) a eu lieu en octobre 2023. Ces documents ont été examinés par la Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI) en octobre 2023. Le COI s'est prononcé en novembre, à l'issue duquel les documents ont été transmis à la CSMS qui a fait une validation par mail selon ses principes de fonctionnement. Si nécessaire, Aissatou peut vous les expliquer. Nous sommes aujourd'hui en collège délibératif (CD).

Ces documents comportent plusieurs livrables, dont un argumentaire comprenant une revue de littérature nationale et internationale. Elle a été complétée par un état des lieux des pratiques en France, avec des entretiens et des visites sur site réalisés par les deux cheffes de projet et avec les deux présidents du groupe ; Monsieur Mercuel, psychiatre, et Monsieur Isoard Thomas, responsable d'une structure sociale d'hébergement.

Ce gros document argumentaire est constitué de sept parties qui vont de l'éthique, des postures et des principes préconisés pour aller vers ces populations, jusqu'à la construction d'une réponse publique coordonnée. En effet, l'un des points majeurs du document est de montrer la nécessité de coordination et d'une réponse publique coordonnée et un peu mieux lisible pour l'ensemble des acteurs. De cet argumentaire ont été tirées des recommandations qui fondent le document de recommandations de bonne pratique. Afin que les acteurs puissent s'approprier plus facilement ces documents, une synthèse en dix points essentiels a été réalisée, avec un schéma qui résume les messages essentiels.

Huit fiches outils ont été élaborées ; elles ciblent les professionnels pour que chacun comprenne son rôle dans cette prise en charge et dans l'approche de ces populations. Des fiches sont destinées aux psychiatres, aux équipes sociales, aux professionnels de soins primaires, aux services d'urgence et une fiche est à destination des décideurs publics et de l'administration. Des fiches sont plus thématiques ; l'une concerne les situations nécessitant de l'hospitalisation, et une fiche porte sur la prévention et les interventions précoces. Cela avait été une demande forte du groupe qui avait indiqué que l'on pouvait essayer d'intervenir précocement pour éviter le basculement de certaines situations. La fiche relative à la pair-aidance avait fait l'objet d'un débat en COI, puisque celle-ci divise un peu la communauté des psychiatres.

Le collège avait émis un avis plutôt favorable à l'ensemble de ces documents, mais il avait demandé à ce que soit revu le positionnement dans la fiche de la partie introduisant les futurs travaux de la HAS sur la pair-aidance. Cela a été revu et positionné plus en amont. Je vous ai mis à l'écran la proposition.

Depuis le COI, la CSMS a voté par mail et a donné un avis favorable à l'unanimité à l'ensemble des documents.

Lionel COLLET

Effectivement, il y avait cette demande d'ajout uniquement sur la partie pair-aidance par rapport aux documents que nous avons vus initialement.

Christian SAOUT

Ce dossier a fait l'objet de très nombreux travaux et d'une vision harmonieuse entre les deux directions et les deux commissions. Je n'ai aucun commentaire ni ajout à faire à ce stade.

Claire COMPAGNON

Pas d'élément supplémentaire, on en a suffisamment discuté dans les différentes instances, à la fois de la qualité de ce travail, de sa pertinence, de son intérêt, et bien évidemment du sujet qui posait question.

Mardi matin, la commission s'est réunie et comme je m'étais engagée à porter les arguments divergents des rapporteurs sur la partie relative à la pair-aidance, j'ai précisé tous ces éléments-là et donné les éléments de discussion lors du collège. Cela n'a pas donné lieu à de nouveaux commentaires, donc les choses en sont restées là. Très favorable à cette recommandation.

Il est procédé au vote.

Lionel COLLET

Je crois qu'à l'unanimité, le travail a vraiment été apprécié par le collège. L'ajout sur la pair-aidance est opportun, surtout sous cette forme-là en trois phrases auxquelles j'adhère, donc j'émet également un avis très favorable.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant adoption de la recommandation de bonne pratique intitulée « Grande précarité et troubles psychiques - Intervenir auprès des personnes en situation de grande précarité présentant des troubles psychiques ».

3. Avis et décision portant sur l'évaluation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement à visée curative d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et dans le traitement des récurrences locales après échec de la radiothérapie externe - Rapporteur : J.-Y. Grall - Contre-rapporteur : C. Compagnon

Cédric CARBONNEIL

Nous vous présentons cet avis en vue du remboursement du traitement par HIFU dans le cancer localisé de la prostate. Cet acte a fait l'objet d'une étude réalisée dans le cadre du forfait innovation, que nous avons prise en considération.

Cette technologie a déjà fait l'objet d'une évaluation préalable par la HAS en 2010, qui a conclu à la nécessité de données comparatives de cette technique *versus* la chirurgie, notamment sur les aspects d'efficacité et de sécurité. Ces données ont été partiellement fournies par l'étude en question, la seule ayant été réalisée au niveau international pour le moment.

Le critère d'efficacité principal de cette étude était la survie sans récurrence à 30 mois. Elle a permis de mettre en évidence une non-infériorité *versus* la prostatectomie radicale dans l'indication de première intention, et une diminution du risque du traitement dans la deuxième indication, celle du rattrapage, avec un *hazard ratio* à 0,76.

En matière de morbi-mortalité, la morbidité induite par l'HIFU était acceptable comparativement à la prostatectomie, avec une réduction significative du risque d'incontinence urinaire et de dysfonction érectile, avec des taux de complications similaires à ceux de la chirurgie, donc pas de différence majeure et pas d'effets secondaires graves ou pouvant être facilement gérés de manière opératoire, comme les fistules uréthro-rectales.

Pour autant, le niveau de preuve au niveau de l'efficacité clinique est faible puisque nous ne disposons pas des critères de jugement habituellement validés dans ce contexte-là, c'est-à-dire la survie globale ou à défaut la survie sans métastase, les critères reconnus à 5 ou 10 ans.

Globalement, il ressort que nous n'avons certes pas aujourd'hui les données permettant vraiment de démontrer une non-infériorité en matière de critères carcinologiques de l'HIFU *versus* la chirurgie, mais que cela montre en revanche une meilleure gestion au niveau des critères fonctionnels et donc de qualité de vie. Il serait donc nécessaire de disposer de ces données de suivi à long terme.

Deux sources pourront être utilisées. Nous pourrions disposer des éléments de survie globale dans le cadre des bases médico-administratives puisque les patients inclus dans l'étude ont fait l'objet d'un traçage spécifique dans le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Par ailleurs, le président du Conseil national professionnel (CNP) d'urologie m'a informé qu'un registre spécifique sur le cancer de la prostate est en cours de mise en place dans le cadre des registres gérés avec la Fédération des spécialités médicales. Il aura pour objet de suivre les cancers de la prostate localisés – pas les métastatiques –, avec donc une volonté d'inclure les patients de manière exhaustive et de suivre spécifiquement l'évolution et la survie des patients traités, notamment par les différentes

techniques de prostatectomie (HIFU ou radiothérapie). Par ailleurs, cela nous sera utile sur le dossier des biopsies ciblées qui va arriver en collège, afin de suivre également tous les patients sous surveillance active, pour voir comment ils évoluent.

Nous avons donc *a priori* deux éléments qui nous permettront à terme de disposer des données manquantes pour démontrer s'il y a clairement un bénéfice de l'HIFU *versus* la prostatectomie radicale par voie chirurgicale.

Jean-Yves GRALL

Nous avons largement discuté du sujet lui-même, pas de rajout et avis favorable à la proposition.

Une petite remarque concernant les registres en général ; on est toujours prompts à faire des registres, mais on n'entend parfois plus beaucoup parler de leur exploitation et de leur suivi. Je témoigne simplement de ce qui s'est passé pour les TAVI. Plus de 20 % des données sont manquantes sur les registres.

Claire COMPAGNON

Pas d'élément supplémentaire à ajouter, on a eu une discussion fort intéressante et importante lors du COI, donc avis favorable aux hypothèses que nous avons discutées en collège.

Christian SAOUT

Je suis d'accord.

Catherine GEINDRE

Avis favorable.

Anne-Claude CRÉMIEUX

Avis favorable. Effectivement, il est important de souligner l'importance du suivi à long terme sur cette pathologie qui entraîne une mortalité très éloignée et pas forcément liée au cancer. C'est un point de discussion que l'on a eu en Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) et dont on va reparler.

Pierre COCHAT

Je suis tout à fait favorable. C'est très bien d'avoir une option alternative sur le plan thérapeutique.

Lionel COLLET

Je suis également tout à fait favorable.

Cédric CARBONNEIL

Le niveau d'amélioration du service attendu (ASA) doit aussi être voté.

Nous vous proposons de voir directement avec l'Assurance maladie s'il sera possible d'orienter cet acte dans le cadre d'une prise en charge provisoire sur trois ou quatre ans et demi, ce qui permettrait de forcer la main aux professionnels pour documenter le registre. C'est aussi une demande du président du CNP. *A priori*, il en a déjà discuté avec le président du Haut conseil des nomenclatures (HCN) qui serait favorable à cet aspect-là. Cela nous permettrait d'avoir davantage d'éléments pour faire une réévaluation de ce dossier à l'issue de cette période, pour prendre en considération les éléments issus du registre.

Lionel COLLET

Si je comprends bien, Monsieur Carbonneil, nous devons aujourd'hui nous prononcer sur un niveau d'ASA. Ensuite, vous dites que nous sommes dans une logique qui peut conduire à réexaminer ce niveau et le niveau de prise en charge par l'assurance maladie, du fait de nouvelles données, notamment en raison du registre. C'est bien la question que vous soulevez.

Le point qui doit actuellement être discuté en collège est le niveau d'ASA. Quel niveau d'ASA proposez-vous ?

Cédric CARBONNEIL

Étant donné que le critère de jugement principal est la non-infériorité par rapport à la prostatectomie chirurgicale, que certes l'amélioration est notable sur les critères secondaires, mais que l'on reste sur un niveau de preuve encore faible, nous vous proposons une ASA de niveau V.

Lionel COLLET

Madame Crémieux, qui a été présidente de la CEDiag.

Anne-Claude CRÉMIEUX

Je pense que c'est logique.

Pierre COCHAT

Oui, je pense qu'il n'y a pas d'autre choix.

Christian SAOUT

D'accord.

Catherine GEINDRE

D'accord.

Jean-Yves GRALL

Oui, d'accord.

Claire COMPAGNON

Avis favorable.

Lionel COLLET

Donc, ASA V et nous avons bien entendu que nous serons probablement amenés à réexaminer ce dossier ultérieurement.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents l'avis relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L162-1-7 du Code de la sécurité sociale, du traitement par destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant adoption du rapport d'évaluation technologique intitulé « Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate ».

4. Décision portant sur l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA (carcinome rénal) - Rapporteur : P. Cochat - Contre-rapporteur : J.-Y. Grall

Floriane PELON

Il s'agit d'une demande d'accès précoce post-autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication suivante : en monothérapie, traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post-néphrectomie ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

La Commission de la transparence (CT) a considéré que les quatre critères d'éligibilité étaient remplis et a rendu un avis favorable.

Elle a considéré que l'indication visée constitue une maladie grave et invalidante, avec notamment une survie nette standardisée à 5 ans estimée à 70 % pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015, avec un caractère invalidant impactant la vie sociale, affective, familiale et professionnelle dû aux troubles liés à cette pathologie.

La CT a retenu qu'il n'existait aucun traitement – je laisserai Monsieur Cochat compléter ce point – approprié dans cette situation adjuvante chez les patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post-néphrectomie ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques. La prise en charge est actuellement limitée à une surveillance clinique et radiologique.

Compte tenu du caractère grave et invalidant de la maladie et de l'absence de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

La CT a également retenu que le médicament est présumé innovant. Il est susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'amélioration de la survie sans maladie dans la prise en charge de ces patients sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE-564 et au regard des données cliniques disponibles. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il comble un besoin médical non couvert.

Il vous est donc proposé de rendre une décision favorable à cette demande d'accès précoce.

Pierre COCHAT

Je suis d'accord avec tout ce que vient de dire Floriane. On a déjà vu KEYTRUDA à plusieurs reprises, que ce soit dans l'accès précoce ou dans le droit commun. Le pembrolizumab est un produit extrêmement actif sur de nombreux cancers, il est donc bien connu en tant que tel par les oncologues.

Cette indication est particulièrement intéressante, car il y avait un vide thérapeutique et donc un besoin médical non couvert. Les critères apportés par l'évaluation de KEYTRUDA dans cette indication du cancer rénal sont tout à fait bien. Je donne un avis favorable sans hésitation. C'était l'avis global de la CT.

Il est procédé au vote.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant autorisation d'accès précoce à la spécialité KEYTRUDA.

5. *Décision portant sur le renouvellement d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité PADCEV 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion et PADCEV 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (carcinome urothélial) - Rapporteur : P. Cochat - Contre-rapporteur : J.-Y. Grall*

Floriane PELON

Il s'agit d'une demande de renouvellement d'une autorisation d'accès précoce qui a été délivrée en juin 2022 et renouvelée le 8 décembre 2022 dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (anti PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (anti PD-L1).

Pour rappel, la CT avait évalué cette spécialité dans le droit commun en décembre 2022 et lui avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV dans cette indication.

La CT a évalué le dossier et a voté en faveur du renouvellement. Les données fournies, essentiellement issues du PUT-RD, n'ont pas remis en cause l'autorisation d'accès précoce. Sur l'ensemble de la période d'autorisation d'accès précoce, 1 380 patients ont formulé une demande et 1 373 patients ont été acceptés pour recevoir le traitement dans le cadre de l'accès précoce.

Pierre COCHAT

Ce produit a eu une ASMR IV dans le droit commun. Il n'existe aucun argument pour remettre en question cette demande d'accès précoce, certainement réalisée parce que la négociation de prix n'a pas abouti.

Les effets secondaires ont été le plus discutés pour ce produit, car sa toxicité cutanée est tout de même assez importante. Pour autant, cela n'a pas remis en question le rapport bénéfice-risque relatif du produit qui a une quantité d'effet vraiment intéressante dans un contexte où les traitements sont limités.

Il est procédé au vote.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce à la spécialité PADCEV.

6. *Décision portant sur l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TALZENNA dans le cancer de la prostate (CPRCm) - Rapporteur : P. Cochat - Contre-rapporteur : J.-Y. Grall*

Floriane PELON

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées.

La CT a analysé le dossier et a rendu un avis défavorable.

Elle a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante au regard notamment de la médiane de survie globale inférieure à 3 ans, au taux de survie à 5 ans de 30 %, et au caractère invalidant lié aux effets de la pathologie.

La CT a retenu qu'il existe un traitement approprié dans la mesure où LINPARZA, en association avec l'acétate d'abiratéron et prednisone/prednisolone, possède une AMM dans une indication plus large que celle revendiquée par TALZENNA, et est disponible en accès précoce.

Par rapport à la revendication du demandeur sur la restriction d'indications, la commission souligne que l'étude mise en place pour TALZENNA avait exclu les patients avec atteinte cardiovasculaire, ce qui ne permettait pas de retenir une place à ce traitement dans le contexte.

Par ailleurs, la commission a retenu que les comparaisons indirectes fournies ne permettaient pas de distinguer les deux associations ; LINPARZA en association à l'acétate d'abiratéron et prednisone/prednisolone ou TALZENNA en association à l'enzalutamide, tant au niveau de l'efficacité que de la tolérance.

Dès lors qu'il existe un traitement approprié, la CT a retenu que la mise en œuvre du traitement pouvait être différée.

Au regard des données des essais cliniques fournies, la CT a retenu que cette spécialité est présumée innovante par rapport au comparateur cliniquement pertinent du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique. Quel que soit le statut de la mutation, la médiane de survie sans progression est non atteinte dans le groupe TALZENNA en association à l'enzalutamide, *versus* 21,9 mois dans le groupe enzalutamide seul. Le profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

Pour rappel, une demande d'accès précoce avait déjà été déposée dans une indication similaire, mais plus large, c'est-à-dire sans restriction. Vous voyez cette restriction ici sur le document affiché, en rapport avec la chimiothérapie et les alternatives disponibles. Le collège a rendu un avis défavorable à cette demande d'accès précoce en mai dernier, notamment au regard de l'existence de traitements appropriés.

Pierre COCHAT

Je vais bien sûr dans le sens de ce que vient de dire Floriane. Il existe clairement LYNPARZA en tant que traitement approprié. Les éléments dont on dispose sur le plan de la démonstration d'innovation ne sont pas là, le caractère innovant ne peut donc pas être retenu à notre sens. L'accès précoce a donc été refusé par la CT pour ces deux arguments.

Il est procédé au vote.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant refus de l'autorisation d'accès précoce à la spécialité TALZENNA.

Pierre COCHAT

J'ai fait un lapsus : il est présumé innovant, mais le critère « traitement approprié » est suffisant pour rejeter l'accès précoce.

Lionel COLLET

C'est absolument suffisant puisqu'il doit remplir quatre critères simultanément, et il ne remplit pas le critère traitement approprié selon l'avis de la CT. Cela n'empêche pas qu'il soit considéré comme présumé innovant puisque le raisonnement conduisant à la présomption d'innovation est très différent de celui qui évalue s'il existe un traitement approprié.

7. Décision portant sur l'autorisation d'accès précoce de la spécialité non encore disponible (Momélotinib) - Rapporteur : P. Cochat - Contre-rapporteur : J.-Y. Grall

Floriane PELON

Il s'agit d'une demande pré-AMM de la spécialité OMJJARA dans l'indication suivante : traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocyémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

La CT a évalué le dossier sur les quatre critères et a rendu un avis défavorable.

Elle a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante au regard de la médiane de survie très faible, de la qualité de vie très détériorée des patients et de l'incidence de la myélofibrose estimée à 520 nouveaux cas par an en France.

La CT a retenu qu'il existe des traitements appropriés symptomatiques, notamment l'hydroxyurée ou l'interféron alpha pégylé en cas d'hyperleucocytose ou bien les agents stimulant l'érythropoïèse en cas d'anémie.

Au regard de l'existence de ces traitements appropriés, la CT a retenu que la mise en œuvre du traitement peut être différée.

La CT n'a pas retenu que le critère présomption d'innovation était rempli. Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel au patient dans la prise en charge dans la mesure où aucune différence n'a été démontrée *versus* le meilleur traitement disponible en matière de réduction splénique dans l'étude SIMPLIFY-2. Le choix du comparateur danazol dans l'étude MOMENTUM n'est pas cliniquement pertinent, rendant difficile l'interprétation des résultats, et aucun impact en survie globale n'a été démontré dans les études fournies. La CT a retenu que le médicament dispose d'un plan de développement adapté, mais que les limites soulevées ci-dessus ne permettaient pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament ne peut donc combler le besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie.

Il vous est donc proposé de rendre un avis défavorable à cette demande d'accès précoce.

Pierre COCHAT

Je confirme, évidemment. C'est dommage, parce que le besoin médical est partiellement couvert. Nous aurions été intéressés par cette approche thérapeutique, mais effectivement, il existe plusieurs traitements appropriés et les comparaisons qui auraient dû être faites ne l'ont pas été. La méthodologie et les quantités d'effets mises en avant ne sont pas suffisantes pour considérer que le traitement est innovant. Je cautionne évidemment l'avis global de refus de la CT.

Il est procédé au vote.

Le Collège adopte à l'unanimité des présents la décision portant refus de l'autorisation d'accès précoce à la spécialité OMJJARA.

Lionel COLLET

Hormis la maladie grave, la spécialité ne remplit pas les critères requis ; il existe des traitements appropriés, le traitement peut être différé et le produit n'est pas présumé innovant, mais un seul de ces critères suffit pour le refuser.

L'ordre du jour est épuisé. Y a-t-il un point que vous souhaitez aborder, des questions diverses ?

Claire COMPAGNON

Quand notre nouvelle collègue arrivera-t-elle ?

Lionel COLLET

La logique est qu'elle puisse venir le 1er février, mais nous attendons les modalités de publication du décret présidentiel.

Claire COMPAGNON

D'accord, très bien.

Lionel COLLET

Merci à tous.

La séance est levée à 10 heures 20.

Le président

Pr Lionel Collet