



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juin 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen extension d'indication : INFRACYANINE (repérage peropératoire du ganglion sentinelle) (indocyanine (vert d')) (CT-19657) SERB

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Il nous reste un produit, INFRACYANINE, le Vert d'indocyanine dans la détection des ganglions sentinelles. On va faire entrer le Professeur Cortet, gynécologue.

Un chef de projet, pour la HAS.- Malheureusement, elle avait un temps limité. Elle a dû se déconnecter parce qu'elle est actuellement au bloc. Elle avait une intervention.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Vous nous lirez son rapport. Est-ce qu'il y a une association de patients ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il ne me semble pas.

Il s'agit du rapport du Professeur Marion Cortet, gynécologue aux Hôpitaux civils de Lyon. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en France avec une incidence croissante, qui touche les femmes à tout âge. La médiane est estimée à 63 ans en France en 2021. La pathologie est maintenant diagnostiquée à un stade de plus en plus précoce, notamment grâce au dépistage organisé ou au dépistage individuel. Les lésions étaient autrefois uniquement cliniques et présentaient fréquemment un envahissement ganglionnaire. Un curage axillaire était alors réalisé. Il permettait le diagnostic de l'envahissement ganglionnaire et son traitement.

Actuellement, la probabilité d'un envahissement ganglionnaire est faible, avec 60 % de formes précoces au diagnostic. En l'absence de signes d'envahissement ganglionnaire cliniques ou échographiques, il est recommandé de réaliser uniquement une procédure du ganglion sentinelle. Ceci permet un diagnostic performant de l'envahissement ganglionnaire. Ce diagnostic de l'envahissement ganglionnaire va être pris en compte pour définir le traitement adjuvant proposé à la patiente.

Le curage axillaire était associé à une morbidité importante, avec le risque de lymphœdèmes d'environ 20 %, induisant une impotence fonctionnelle rendant difficile la reprise des activités quotidiennes, professionnelles ou personnelles. La procédure du ganglion sentinelle est associée avec une bien moindre morbidité.

La réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle est un standard pour la prise en charge des cancers du sein de stade T1N0 ou T2N0. Les modalités de réalisation de la procédure sont historiquement un double repérage, avec un colorant et un nanocolloïde radiomarqué au Technecium 99. Le colorant permet de réaliser un mapping du drainage axillaire, colorant progressivement les éléments lymphatiques, dont le ganglion sentinelle. Il est injecté en début d'intervention, en laissant dix à vingt minutes entre le temps d'injection et la réalisation du geste chirurgical. Les nanocolloïdes marqués au Tc99m ont la propriété de se fixer dans les premiers relais ganglionnaires du fait de leur taille. Ils sont injectés dans les 24 heures précédant l'intervention dans un service de médecine nucléaire. Une lymphoscintigraphie est réalisée, permettant de montrer la migration du traceur. Le nanocolloïde reste dans le

ganglion et la radioactivité permet de le repérer à l'aide d'une sonde gamma.

Des chocs anaphylactiques ont été décrits avec le bleu patenté, ce qui a amené les équipes à progressivement abandonner cette méthode d'identification du ganglion sentinelle. Maintenant, la plupart des équipes en France utilisent les nanocolloïdes Tc99m seuls.

L'étude de Guo, qui compare la spécialité au BP, et celle de Kou, qui compare la spécialité au bleu de méthylène, ne me semble pas pertinente dans l'usage que nous souhaiterions faire de l'INFRACYANINE, en cela qu'elles ne comparent pas la spécialité à la spécialité de référence c'est-à-dire les nanocolloïdes Tc99m.

L'étude de Yuan semble plus pertinente puisqu'elle compare le BP plus spécialité à une procédure validée qui était la référence, à savoir le BP et les nanocolloïdes. Cependant, le BP est très peu utilisé par les équipes du fait d'un grand nombre de chocs anaphylactiques constatés.

Concernant l'étude de Vermersch, elle permet d'illustrer un point important qui explique probablement une partie des différences observées entre la spécialité des nanocolloïdes au Tc99m. La spécialité permet un mapping de la circulation lymphatique, comme le BP, de repérer le drainage lymphatique et embarquer en premier le ganglion sentinelle. Les nanocolloïdes vont se succéder dans le ganglion sentinelle et vont marquer uniquement le ou les ganglions sentinelles. Le mécanisme de traçage n'est donc pas le même. Il explique probablement que l'on retrouve davantage de ganglions avec une procédure par la spécialité qu'avec une procédure par Tc99m, comme dans cette étude, bien que cette différence ne soit pas significative.

Dans les méta-analyses, c'est la comparaison de la spécialité versus Tc99m qui semble pertinente, avec des résultats satisfaisants en termes de performance diagnostic. En effet, le taux de faux négatifs est inférieur à 10 %, ce qui est la limite communément acceptée pour valider une procédure de ganglions sentinelles.

La prise en charge consiste en la réalisation d'une injection radiomarquée au Tc99m en amont de l'intervention péri-areolaire ou en péri-tumorale. La spécialité permet d'éviter un passage par un service de médecine nucléaire qui complexifie le parcours de la patiente en préopératoire, notamment dans des structures qui n'ont pas directement un service de médecine nucléaire sur place. Elle permet aussi d'éviter une injection décrite comme douloureuse par les patientes en préopératoire. En effet, la spécialité est injectée quand la patiente est endormie au bloc opératoire.

Le repérage au Tc99m nécessite l'utilisation d'une sonde gamma, donc la spécialité nécessite un matériel de visualisation de la fluorescence déjà présent dans un certain nombre de blocs opératoires, réutilisable et qui peut s'appliquer à plusieurs indications.

La spécialité pourrait être comparée aux encres de fer supramagnétiques qui ont les mêmes propriétés que les nanocolloïdes Tc99m. Ils se fixent dans le ganglion sentinelles. Ces dispositifs médicaux sont utilisés et reconnus par certaines équipes. Ils peuvent être injectés sept jours avant l'intervention chirurgicale et ne nécessitent pas le passage par un service de

médecine nucléaire. Ils nécessitent un matériel dédié de reconnaissance du signal magnétique au bloc opératoire. De plus, ils peuvent induire un tatouage proche de la zone d'injection et dans le quadrant supéro-externe qui n'est pas systématiquement résorbable. Cet effet n'est pas observé avec la spécialité. Les marques de coloration sont rapidement résorbées.

Ce dispositif pourrait permettre d'alléger le parcours de la patiente, de réduire les coûts de l'intervention et de diminuer la douleur en préopératoires en conservant une performance diagnostic satisfaisante. La population de patientes éligibles classiquement à une procédure du ganglion sentinelle semble appropriée, avec une courbe d'apprentissage à définir. En effet, la technique chirurgicale n'est pas parfaitement identique entre les deux procédures, du fait des propriétés différentes des deux produits. Les études ont pu montrer ces difficultés. Comme cité plus haut, l'infrastructure permet un mapping, contrairement au ⁹⁹Tc qui se fixe dans le ganglion sentinelle.

Il faut probablement commencer par des procédures doubles avec INFRACYANINE et Tc99m, avant de passer à des procédures à l'INFRACYANINE seul en s'assurant de la qualité des procédures par comparaison du nombre de ganglions concordants.

Dans la prise en charge, le médicament n'aura pas d'impact sur la morbi-mortalité à long terme. Il permet probablement de diminuer la douleur en préopératoire. Il va modifier la prise en charge en supprimant le temps de lymphoscintigraphie. Il aura un impact sur la qualité de vie en raccourcissant le parcours préopératoire.

La population cible, il s'agit des patientes présentant un cancer de stade T1 T2 N0. Elles pourraient bénéficier de la procédure après un temps d'apprentissage au double marquage INFRACYANINE et Tc99m.

En conclusion, la spécialité présente un réel intérêt pour le parcours de la patiente, pour son vécu de la procédure chirurgicale, pour les dépenses de santé, tout en maintenant une très bonne performance diagnostic. Une vigilance doit être apportée à la courbe d'apprentissage de la procédure, qui doit être réalisée, dans un premier temps, en complément de la procédure par nanocolloïdes Tc99m avant d'être réalisé seul si les concordances sont bonnes.

Ensuite, il y a les rapporteurs internes.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Nous avons des rapporteurs internes, le Docteur Basse et le Docteur Chevret.

M^{me} le D^r BASSE.- En effet, on évalue aujourd'hui pour la première fois le Vert d'indocyanine monopic, qui s'appelle l'INFRACYANINE pour le ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Cette molécule est déjà utilisée en routine dans le dépistage du ganglion sentinelle du cancer du sein dans certains centres, par exemple à l'Institut Curie où je travaille. C'est aussi une molécule qui est utilisée pour le repérage du ganglion sentinelle dans d'autres pathologies tumorales, par exemple les cancers du col de l'utérus et les cancers vulvaires chez la femme. Comme cela a été dit juste avant, je le rappelle, l'injection se fait au moment du bloc opératoire sous anesthésie générale, donc il n'y a ni toxicité, ni douleur pour la patiente. C'est un point important.

Quelle est l'indication ? Je reste maintenant dans le cancer du sein parce que c'est l'indication que l'on veut voir. En effet, il y a eu une extension d'indications pour le repérage en peropératoire du ganglion sentinelle dans le cancer du sein depuis le 4 août 2021. Aujourd'hui, on évalue le dossier à la CT.

Dans quelle indication ? Lorsque la patiente a un cancer du sein et qu'elle est N0. On ne voit pas de ganglions cliniques, pas de ganglions palpables, ni radiologiques ou échographiques. Mais dans le doute, au moment de l'opération, on va rechercher le ganglion sentinelle pour voir s'il envahit ou pas, ceci entraînant le curage ganglionnaire axillaire ou pas.

Les techniques actuelles pour marquer ce fameux ganglion sentinelle, le premier ganglion relais du cancer sont :

- la méthode avec le Vert d'indocyanine parfois fait en routine ;
- le bleu patenté qui est moins utilisé car il y a des réactions très graves de chocs anaphylactiques rares, mais avec souvent un traumatisme pour les équipes quand cela se produit, avec parfois des décès dans les suites.

Le comparateur cliniquement pertinent souvent utilisé, ce sont donc les radio-isotopes, les colloïdes marqués. Le Tc99m est surtout utilisé.

En pratique, comment cela marche pour les centres ? Il faut l'accès à un médecin nucléariste, pas loin, le même centre ou un centre à côté, pour que la patiente, en cas de traceur radioactif, la patiente a son injection dans les 24 heures, souvent la veille ou le matin même de l'intervention chirurgicale. Le traceur radioactif est injecté en médecine nucléaire par les médecins nucléaristes et au moment de la chirurgie, c'est le chirurgien mammaire qui, avec sa sonde gamma, fera le dépistage du ganglion sentinelle.

Je voulais le préciser. Les centres qui n'ont pas accès à la médecine nucléaire n'ont donc pas le Tc99m et ils doivent avoir à signer leurs patients dans nos centres ou le CHU partenaire. Cela fait des transports pour la patiente. C'est compliqué. On y reviendra à la fin, il faut en discuter parce que la conclusion de l'experte, c'était qu'il faudrait une cour d'apprentissage et faire les deux en parallèle, le Tc99m plus le Vert d'indocyanine avant de passer au Vert d'indocyanine seul. Je ne sais pas trop ce que vous en pensez, mais cela me paraissait contradictoire avec le fait de donner accès à cette molécule pour les centres qui n'ont pas facilement accès à la médecine nucléaire pour essayer de faciliter le dépistage du ganglion sentinelle. Si on impose le double marquage au début, je me demande si ce n'est pas un frein pour les centres qui ont difficilement accès à un marqueur lorsqu'ils n'ont pas de médecin nucléariste à portée de main.

La technique, c'est au bloc opératoire en sous-cutané, réalisé par les chirurgiens.

Jusqu'à présent, les différents marqueurs qui existent ont un SMR important et une ASMR V. Au mieux, ce sont les notes données jusqu'à présent par la CT, SMR important et ASMR V. Je n'ai pas vu de marqueur ayant une note supérieure.

Concernant les comparateurs, le laboratoire vient avec des études et des données de la littérature. Il n'y a pas clairement d'études qui comparent le Vert d'indocyanine au Tc99m. Ce

sont des revues de la littérature. Je vais le faire simplement et Madame Chevret pourra revenir en détail. Il y a des essais de l'année de 2019 qui randomisaient le Vert d'indocyanine associé Tc99m. Cela associait les deux, le Vert d'indocyanine dont on parle aujourd'hui et le colloïde marqué au Tc99m versus Tc99m seul. Encore une fois, on ne compare pas le Vert d'indocyanine et le Technecium l'un face à l'autre. Cela montrait une amélioration du taux de détection lorsqu'on associait le Vert d'indocyanine au Technecium versus Technecium seul.

Dans les autres études, ce que je trouvais intéressant, c'est l'étude de Young de 2019. C'est aussi randomisé, mais c'est une phase 2. C'était le dépistage du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante. Les patientes ont eu une chimiothérapie et avant d'opérer au bloc, on veut dépister le premier ganglion relais, le ganglion sentinelle. Cet essai de phase 2 randomisait d'une part le Vert d'indocyanine versus un traceur radioactif marqué. C'est l'un face à l'autre, mais c'était une phase 2. Les résultats de dépistage étaient similaires.

Après, il y a deux méta-analyses que je trouve intéressantes et l'expertise de Madame Chevret sera importante :

- La méta-analyse de 2020 de Jeremiasse qui se passe sur des données précédentes publiées et qui regroupent toutes ces données, le Vert d'indocyanine versus le BP. Le Vert d'indocyanine est meilleur en taux de détection et le Vert d'indocyanine versus les radio-colloïdes, les radio-colloïdes marqués radioactive semblent similaires.
- La méta-analyse de Mok en 2019 parce qu'on dit que le Vert d'indocyanine amène un taux plus faible de faux négatifs par rapport aux traceurs radioactifs.

Finalement, toutes les données de la littérature semblent aller dans le sens que c'est similaire aux traceurs radioactifs et que cela semble meilleur, en tout cas un peu meilleur que le BP qui a des réactions anaphylactiques qui peuvent être embêtantes.

D'un point de vue efficacité et tolérance, cela semble être un produit plutôt rassurant qui peut s'utiliser en routine plutôt facilement par les chirurgiens, s'ils ont le matériel de dépistage au bloc opératoire, dont ils doivent s'équiper s'ils n'ont pas accès.

Pour conclure, cette molécule, le Vert d'indocyanine, semble relativement efficace dans l'indication pour laquelle on veut l'utiliser. Son concurrent direct, c'est le radiotraceur colloïde radioactif marqué, mais ils s'utilisent dans les centres qui ont accès facilement à la médecine nucléaire. C'est peut-être plus un projet de centre et de voir quelles activités les centres veulent avoir. À mon avis, l'intérêt premier de cette molécule qui est déjà bien connu, même si l'on discute aujourd'hui son SMR et ASMR, c'est pour les centres qui n'ont pas accès facilement à la médecine nucléaire. Cela permettrait d'avoir un traceur au bloc opératoire pour les chirurgiens. Je ne sais pas s'il faut une période d'éducation et de formation initiale. Je ne suis pas sûre qu'il faille le recommander, mais c'est à rediscuter.

Je ne sais pas si le laboratoire revendique un ISP, mais par rapport aux patientes qui ont un marquage en médecine nucléaire, c'est souvent la veille. Forcément, cela raccourcira les délais d'hospitalisation et réduira les délais de prise en charge hospitalière. Cela peut être un bénéfice. C'est un confort pour la patiente parce que cela s'injecte au moment de la chirurgie. Elles n'ont pas la sensation de la piqûre et de l'injection du produit.

Je peux répondre à vos questions.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS. - Merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la CT. - J'ai revu essentiellement les deux méta-analyses publiées sur le sujet, comme l'a dit Clémence.

La première en 2019 est une méta-analyse en réseau centrée sur la détection du ganglion sentinelle chez les femmes avec cancer du sein. Elle avait deux critères d'évaluation : le taux de détection du ganglion sentinelle et le taux de faux négatifs. C'est une méta-analyse en réseau très riche puisqu'elle a inclus 35 études regroupant 4 244 sujets, dont 22 avaient utilisé le Vert d'indocyanine. Le réseau montre qu'il y a une part importante des contributions à ce réseau indirect liée aux comparaisons directes entre ce Vert d'indocyanine et le colorant bleu ou le radio-colloïde marqué au Technecium.

La limite principale de cette analyse réside premièrement dans le type d'études qui ont été incluses avec essentiellement une source de biais potentiels de sélection dans le choix des sujets inclus. J'ai trouvé également une espèce d'ambiguïté, du moins d'incertitude sur ce qui est utilisé pour les 25 études qui rapportent un taux de faux négatifs sur le golf standard utilisé. Ce n'est pas du tout rapporté dans la description des études. Ni le spectre des femmes qui ont un cancer du sein, on ne sait pas leur âge, si c'étaient toutes des tumeurs très précoces, etc.

En termes de résultats, les résultats significatifs concernent que les comparaisons au colorant bleu. Pour ma part, sur un plan statistique, les autres comparaisons faites avec le radio-colloïde ou les nouvelles techniques basées sur l'oxyde de fer supra-magnétiques ou sur une échographie améliorée par des nanoparticules et contrastes, ne montrent pas de différence.

Sur cette première méta-analyse, les résultats montrent une bonne performance de cette méthode par rapport au colorant bleu, notamment en termes de faux négatifs, même s'il y a des incertitudes sur le respect des hypothèses. Je n'ai vu ni d'évaluation de la transitivité ou de la cohérence spécifiques de ces méta-analyse en réseau, à savoir si toutes femmes auraient pu participer à ces études puisqu'elles ne sont pas décrites. En plus, il n'y a pas du tout de mesure de l'hétérogénéité entre ces études, ce qui est aussi potentiellement une limite à leur interprétation.

La deuxième méta-analyse est standard. Elle est plus récente puisqu'elle date de 2020. Elle s'est intéressée à tout cancer, pas simplement au cancer du sein, même si je me suis intéressée uniquement à évaluer résultats concernant le cancer du sein. Le seul critère utilisé, c'est le taux de détection. Il n'y a pas de mesure des faux négatifs. Il y a une très forte hétérogénéité considérée par les mesures statistiques de l'ordre de plus de 80 %. c'est considérable. Ce qui justifie entièrement l'utilisation d'un modèle à effet aléatoire, même si on peut imaginer que des sources d'hétérogénéité ne restent pas du tout expliquées, ni exploitées dans l'article.

En revanche, le niveau d'incertitude me semble meilleur sur la sous-analyse qui est faite des cancers du sein, basée sur les seules études prospectives. On trouve un bénéfice de

l'INFRACYANINE par rapport au colorant bleu uniquement, avec des résultats cohérents avec l'ensemble des autres, même si elles utilisaient une mesure de différence alors que la première méta-analyse utilisait une mesure relative pour comparer les techniques.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Je n'ai pas compris. Est-ce que vous avez des études significatives ou statistiquement utiles entre le Vert d'indocyanine et une nanoparticule techniciée ? Parce que là, vous l'avez comparée au bleu, c'est-à-dire entre colorants.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la CT.- Il y a des comparaisons sur la première avec toutes les techniques et elles montrent qu'il n'y a pas de différence significative. La seule significative concerne le vert versus le bleu. Toutes les autres, que ce soit versus les radio-colloïdes ou les autres techniques nouvelles, ne montrent pas de bénéfice du Vert d'indocyanine.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Dominique Luton.

M. le Pr LUTON.- Le chef de projet m'avait demandé mon avis il y a quatre jours, mais je n'ai pas eu le temps de pondre un rapport. Tout va dans le même sens. Le Vert d'indocyanine fait au moins aussi bien que le Technétium et mieux que le bleu et il apporte un confort de prise en charge. Il y a une amélioration de ce côté-là, clairement.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce qu'il y a des questions à nos experts ?

Dans ma vie professionnelle antérieure, je voyais beaucoup faire les deux. La plupart des équipes faisaient les deux en disant qu'avec les deux, elles combinaient des avantages. Elles considéraient que c'était un gain de chance pour les malades. Elles ne doivent pas avoir les mêmes limites chacune. Beaucoup d'équipes font les deux.

M. le Pr LUTON.- Cela permettait de calibrer la courbe d'apprentissage du bleu avec le golf standard qui était le Technétium. C'était une façon pour les équipes d'avoir un contrôle qualité. Ensuite, sur quelqu'un qui avait déjà fait sa courbe d'apprentissage, il pouvait être toléré qu'il ne fasse plus que le bleu lorsqu'il n'avait que cela.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la CT.- Dans la méta-analyse en réseau, ils rapportent les résultats de l'association des radio-colloïdes avec le bleu. Ce qui m'a étonnée, c'est que le taux de détection est quasiment le même. Je parle d'estimations. Je ne parle pas de comparaison statistique mais le taux de faux négatifs augmente.

J'avais une question à Clémence. Je ne suis pas clinicienne et je dois avouer que je n'ai pas bien compris ce qu'étaient les faux négatifs. On nous dit que le ganglion sentinelle est le ganglion dans la chaîne lymphatique le plus proche du sein. On a quand même enlevé tous les ganglions et on en a trouvé un autre positif ? Comment peut-on détecter les faux négatifs dans cette situation ? J'ai lu des articles où on a l'impression qu'il peut y avoir plusieurs chaînes de drainage, je ne sais pas si le mot est correct. Il y a deux choses. Pour moi, il y avait le fait qu'on trouve un ganglion positif et comment on peut s'assurer que c'est le sentinelle. C'est ma question pour Clémence.

M^{me} le Dr BASSE.- Je ne sais pas si Monsieur Luton pourra répondre car je ne suis pas physiquement au bloc, mais je pourrais essayer de résumer ce que m'ont dit les chirurgiens

avec qui j'ai discuté. S'il y a un chirurgien dans la pièce, ce serait mieux.

M. le Pr LUTON. - Sauf qu'il y a des particularités anatomiques, on est bien d'accord, parfois des voies de drainage annexes qui ne sont pas toujours les mêmes. Dans la majorité des cas, lorsqu'on fait l'injection au bleu et qu'on a fait la veille ou le matin même le Technétium, lorsqu'on remonte sur le curage axillaire, on trouve un premier ganglion qui est chaud soit au Technétium, soit au bleu. C'est celui-là qu'on prélève. S'il s'avère qu'à l'examen extemporané, il est négatif, on n'ira pas plus loin. Après, cela s'est complexifié parce qu'il y a des études qui ont regardé en recherchant les micro-méタstases, etc. Cela brouille le signal, mais en vie réelle, cela donne l'information que ce premier relais est négatif et s'il est négatif, il y a très peu d'atteintes ganglionnaires.

Mme le Pr CHEVRET, pour la CT. - Je me suis mal exprimée. La première chose c'est que j'ai compris que dans cette problématique, l'objectif est de le trouver tout le temps. L'objectif, c'est un taux de détection de 100 %. Je ne me trompe pas. On veut trouver ce ganglion. La deuxième question, je n'ai pas bien compris votre réponse par rapport à ma question, ce n'étaient pas les faux positifs. Vous dites : « On a détecté un ganglion qui s'avère négatif ». Ce qui m'intéressait, je trouve que c'est très mal décrit dans ces articles, c'est comment on a détecté un faux négatif ? On n'a pas trouvé un ganglion sentinelle qui s'est avéré envahi quelque part. Est-ce que c'est dans le suivi ou est-ce qu'on retire d'autres ganglions ? Je n'ai pas compris comment étaient définis les faux négatifs puisque c'est une part importante des critères évalués.

M. le Pr LUTON. - Pour revenir sur les faux négatifs, je crois que c'étaient dans les études princeps où, avant de passer à cette étape, ils avaient étudié des chaînes ganglionnaires après curage dit complet. Ils avaient pu dire quand celui-là est négatif, derrière, il y en a très peu qui sont positifs et cela vous donnait le taux de faux négatifs sur le premier ganglion.

Mme le Pr GUDULEC, présidente de la HAS. - On ne voit pas de ganglion pathologique. Ce qu'il faut comprendre, c'est que l'examen, qu'il soit par une radio-nanoparticule ou par colorant, ne distingue pas un ganglion pathologique envahi d'un ganglion non envahi. Il dit juste que le ganglion est là. C'est pour cela que le staging n'est pas parfait. Il n'est jamais parfait, mais c'est la vraie vie.

La différence entre le cancer du sein et d'autres cancers, Sylvie, au niveau isotopique, tu fais une imagerie complète. C'est très souvent le cas dans le mélanome, beaucoup moins dans le cancer du sein. Il peut y avoir un drainage qui n'est pas du tout de proximité, qui est atypique. Tout le monde n'a pas le même drainage. Pour les mélanomes, il peut être complètement contralatéral ou en bas. L'imagerie permet de redresser ce diagnostic, quelle que soit la technique. Au bloc, tu ne peux pas le redresser. C'est pour cela que les mélanomes, il y a toujours une imagerie d'accompagnement. Le sein, c'est beaucoup moins fréquent, les drainages atypiques. C'est la raison pour laquelle beaucoup d'équipes font les deux. Elles vérifient l'anatomie du drainage. Aucun ne dit si le ganglion est pathologique. Il n'y a que l'anapath qui le dit. Malheureusement, si tu n'as pas retiré le bon, l'anapath ne peut pas te le dire.

Mme le Pr CHEVRET, pour la CT. - Cela prouve quand même que dans ce qu'ils appellent les

faux négatifs, il y a eu un curage. Sinon, je ne vois pas comment on peut le savoir.

M. le Pr LUTON.- Stricto sensu, c'est vrai ce que vous dites.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est la comparaison entre techniques.

M. le Pr LUTON.- Après, ils ont refait des techniques sur des ganglions sentinelles qui avaient été analysées une première fois en reprenant avec des anticorps ciblés. Ils ont pu perfeuiner des analyses de ganglions sentinelles a posteriori aussi, comparé à ce que c'était en extemporané. Je laisse le Docteur Basse.

M^{me} le Dr BASSE.- En effet, pour dire que c'est un faux négatif, c'est qu'il paraissait négatif et qu'il a quand même été retiré, mais il s'avérait à l'anapath qu'il était positif.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Je ne suis pas d'accord du tout. Encore une fois, il n'y a pas de positif ou négatif sur le plan pathologique. Oui, c'est juste est-ce que c'est bien le premier ganglion de la chaîne, est-ce qu'on n'en a pas raté un. C'est tout. C'est la seule chose qui compte. Je m'inscris en faux. Le faux négatif, c'est qu'on aurait raté un ganglion de la chaîne.

M. le Pr LUTON.- Deux questions sont posées. Un, on a le premier de la chaîne, et deux, est-ce qu'il est atteint.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- En tout cas pour le diagnostic, non. La seule chose que fait la détection de ganglion sentinelle et la question posée par ce colorant, c'est uniquement : Est-ce que je suis suffisamment sensible pour voir le premier de la chaîne ? Est-ce que je fais mieux, moins bien ? Est-ce qu'il y a une perte de chance pour les patients pour récupérer le premier ganglion de la chaîne ? C'est tout ce qu'on peut demander à ces examens. Surtout pas si c'est pathologique ou pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la CT.- Et pourtant, dans la littérature, j'ai cherché et les faux négatifs, c'était défini pour ces méthodes comme la proportion de cas chez lesquels la biopsie du ganglion sentinelle est signalée comme négative.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- L'examen ne dit jamais ni le Vert d'indocyanine, ni le Technétium, ni rien ne dit jamais pathologique ou pas pathologique, envahi ou pas envahi.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la CT.- J'ai eu un questionnement sur les faux négatifs par rapport à ce qui était utilisé. C'est la complication de ce dossier par rapport à une étude diagnostic habituelle. C'est ce que vous dites, l'objectif est de détecter des ganglions et que le mot positif négatif, on ne sait pas trop à quoi il fait référence. Est-ce qu'il fait référence au fait d'avoir trouvé le ganglion sentinelle ou pas ou est-ce que parce qu'il est positif ou négatif. Je trouve qu'il y a une ambiguïté qui complique l'évaluation.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Non, la sensibilité sera très bonne, même si le ganglion est négatif à l'anapath, c'est-à-dire s'il n'est pas envahi. Le but, c'est de le trouver.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la CT.- Clairement, comment on sait qu'on ne l'a pas trouvé, sauf par

une autre technique ? Ce n'est pas écrit.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est pour cela que souvent, beaucoup d'équipes font deux techniques parce qu'il y en a certaines qui sont mieux parce qu'elles additionnent l'imagerie, donc des repérages plus globaux. Et d'autres qui, au bloc, sont très utiles aux chirurgiens parce qu'ils voient. À moins d'avoir l'anatomie des chaînes ganglionnaires de la malade, c'est très difficile de distinguer, sinon un faux négatif.

M^{me} le D^r BASSE.- La vraie question que je voulais poser à la CT, c'est que cette molécule ne semble intéressante. J'ai envie de donner un SMR important, une ASMR V. Tous les autres comparateurs ont une ASMR V, à voir si certains iraient plutôt vers une ASMR IV. Est-ce que l'on donne un ISP ou pas ? Sachant que malgré tout, il y a peut-être une amélioration du parcours de soins. D'après ce qu'a dit l'experte qui a donné son rapport, elle proposait d'associer deux techniques, le Vert d'indocyanine au Technétium au début pour former les chirurgiens après avoir uniquement le Vert d'indocyanine. C'est cela dont il faut discuter, savoir ce qu'on mettra dans notre rapport, si on encourage cela ou pas. Je vous laisse votre avis à tous là-dessus.

M. le D^r BONNET.- Si je puis m'exprimer là-dessus, je pense que les chirurgiens formés au BP, c'est la même technique. C'est la couleur qui change moins le choc anaphylactique. Pour aller dans le sens de ce que disait Madame Le Guludec, c'est essentiellement le drainage de la zone tumorale par le ganglion qui est repéré. Après, il est envahi ou pas.

M^{me} le D^r BASSE.- Est-ce qu'il faut imposer cette double utilisation ou pas ? C'est une question.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je crois que la plupart des équipes qui font du colorant font une courbe d'apprentissage pour ne pas avoir de perte de chance pour leur malade. Beaucoup d'ailleurs continuent en double après. Je ne sais pas si c'est justifié ou pas, mais en tout cas, c'est la pratique.

M. le D^r BONNET.- Ceux qui faisaient du bleu, à mon avis, la courbe d'apprentissage pour le Vert, c'est zéro, c'est la même chose. Il y a une différence de sensibilité, mais c'est le même principe.

M. le P^r LUTON.- Sur le plan technique, c'est le même principe effectivement. Après, la visualisation n'est pas la même. C'est une pratique répandue. La courbe d'apprentissage doit se faire pour chaque chirurgien dans cette indication, que ce soit le bleu ou le vert.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il faut voir que c'est très difficile. C'est dans des tissus adipeux. Ce sont de très petits ganglions qui ne sont pas faciles à voir. L'expertise du chirurgien est majeure pour le malade. Je pense qu'une courbe d'apprentissage, il lui faut bien un support.

M. le P^r LUTON.- A la limite, la courbe d'apprentissage est inhérente à la technique, donc je ne sais même pas s'il fallait le préciser là.

M^{me} le D^r BASSE.- Pas forcément besoin de le préciser. Chaque chirurgien se sent apte ou pas à l'utiliser seul ou en association.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- C'est versus quel comparateur qu'on va choisir cette ASMR ? Je n'ai pas compris.

M^{me} le D^r BASSE.- Pour moi, c'étaient ceux proposés dans les différentes méta-analyses. Il y avait d'ailleurs plusieurs radiotraceurs. C'est plus fréquemment au Tc99m. D'autres avaient été utilisés aussi, il me semble.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Tout le monde fait des nanocolloïdes au Technétium maintenant. Il n'y a plus que cela. Ou du bleu, mais très peu le font à cause des chocs. Pour l'instant, le comparateur, ce sont les nanocolloïdes au Technétium.

M. le P^r LUTON.- Si on compare avec le bleu, il fait mieux. Si on compare avec le Technétium, il fait aussi bien et par rapport aux deux, il apporte un confort d'utilisation.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Comme le bleu n'est plus utilisé ou pratiquement plus, est-ce que c'est utile de prendre comme comparateur ? Cela n'a pas de sens, cela n'existe plus.

M. le P^r LUTON.- C'est le Technétium qu'il faut prendre.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Quelle que soit la technique utilisée, qu'il y ait une double technique au début, pour le chirurgien, c'est majeur pour les patients. J'aurais tendance, quelle que soit la méthode utilisée, qu'elle soit faite en double pendant un certain temps. C'est ce qui est fait d'ailleurs dans toutes les équipes et c'est la prudence.

M^{me} le D^r GOURIO.- Est-ce qu'on ne pourrait pas imaginer que cette phase d'apprentissage se fasse aussi en forme de compagnonnage dans des équipes qui ont l'habitude de le faire. Je rejoins le Docteur Basse sur le principe. Cela sélectionnera certains centres par rapport à l'utilisation de ce colorant, qui peuvent avoir accès à de la médecine nucléaire et laisser à nouveau de côté des centres chirurgicaux qui n'auront pas la possibilité d'une médecine nucléaire. Est-ce que cette courbe d'apprentissage peut se faire ailleurs en ayant assisté ou fait plusieurs interventions ? Comme ce qu'on peut voir quelquefois dans des dispositifs médicaux.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Les médecins peuvent se déplacer sans déplacer les patients. Il faut donner le plus de chance à la patiente. S'il faut déplacer un médecin pour quelques procédures, cela ne me paraît pas impossible.

Est-ce qu'il y a d'autres personnes qui veulent donner leur avis ?

M. le P^r LUTON.- Je pense qu'un médecin peut se déplacer pour faire sa courbe d'apprentissage. C'est le sens actuel de l'organisation de la cancérologie, au moins chirurgique, avec une concentration sur certains sites.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur Vaillant.

M. le D^r VAILLANT.- La question de Madame Gourio est pertinente. Est-ce qu'on peut avoir son apprentissage avec quelqu'un qui connaît déjà la technique ? Est-ce qu'on a absolument

besoin d'avoir la référence avec les nanocolloïdes ? C'est la question que posait Madame Gourio. Je n'ai pas la réponse n'étant pas chirurgien, mais je trouve que cette question est pertinente.

M. le Pr LUTON.- On fait son apprentissage avec un chirurgien qui a de l'expérience.

M. le Dr VAILLANT.- Cela n'oblige pas à comparer avec l'isotope lui-même.

M. le Dr BONNET.- Je ne suis pas chirurgien gynécologue, mais ce que j'ai vu, au sein d'une même équipe, ceux qui ne connaissent pas apprennent avec ceux qui savent. Deuxièmement, il me semble, je parle sous le contrôle de notre collègue, pour faire de la chirurgie du sein, il y a un diplôme de sénologie. Comme vous l'avez très bien dit, c'est dans le cadre de l'organisation de la cancérologie. On ne fait pas la chirurgie du sein dans un hôpital sans avoir un environnement permettant d'assumer l'ensemble du parcours de soins.

Mme le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Et alors ? Je n'ai pas compris votre conclusion.

M. le Dr BONNET.- Ma conclusion, c'est que les chirurgiens gynécologues font leur apprentissage. Ils ne se lancent pas dans une technique comme cela. Ils font leur apprentissage soit au sein d'une équipe confirmée. Soit il y a des centres qui ne disposent pas de radioisotope et à mon avis, ils sont en cheville avec ces centres-là, sous réserve.

M. le Pr LUTON.- C'est comme cela que cela se passe. Tout cela tourne aussi autour de l'organisation de la RCP et on sait au sein de la RCP, quel chirurgien va opérer, de quel centre, ou il a fait son apprentissage. Cela ne se fait pas au hasard. Quelqu'un qui fait de la chirurgie du sein a eu son apprentissage auprès de ses pairs.

Mme le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Que dit le laboratoire à propos de cet apprentissage ? Est-ce qu'on peut regarder ce qui est précisé dans le dossier de l'industriel ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Le dossier a été déposé par SERB. Je ne sais pas si l'on a l'information dans les données déposées par le laboratoire. La seule information que l'on a, c'est le nom du laboratoire. Il n'y a pas plus d'informations.

Mme le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Rien n'est spécifié sur l'utilisation ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais regarder et vous transmettrai l'information. Je pourrais revenir vers le laboratoire pour avoir ces données. Ce ne sont pas des informations détaillées dans le dossier.

Mme le Dr BASSE.- Est-ce que nous pouvons recommander une courbe d'apprentissage avec un autre marqueur ou auprès de chirurgiens entraînés ?

M. le Pr LUTON.- On peut dire aussi qu'on recommande un apprentissage selon ce qui est en vigueur actuellement dans chaque équipe ? Nous ne sommes pas obligés de préciser, à mon avis.

Mme le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Aujourd'hui, c'est ce qui est fait. Tous les

apprentissages sont faits en double marquage. Et encore une fois, les équipes continuent parce qu'elles y trouvent un avantage. Les jeunes chirurgiens apprennent tous en double. Ce serait bien de savoir s'il y a une revendication de l'industriel ou pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- On n'a pas ces données. Ce sont des données que l'on pourra récupérer par la suite auprès du laboratoire.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Ce serait bien qu'on puisse adopter en inter-commission. Est-ce que vous voulez que l'on fasse un tour de table sur cet item-là ?

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Dominique, on peut très bien adopter sur table parce que le vote va porter sur le SMR, l'ASMR et l'ISP. Le fait de l'encadrement est une question absolument essentielle, mais elle ne modifiera pas le vote du SMR ou de l'ASMR. Ce qu'on peut très bien faire, c'est adopter sur table la décision que l'inter-commission prendra. Si tout est positif, à ce moment-là, il y a besoin d'un encadrement, donc faire confiance aux équipes pour voir ce qu'il faut pour l'encadrement et de faire une délégation juste sur ce point-là. Si tu veux que ce soit adopté sur table, je pense que ce serait mieux. On fait déjà le vote puisque. La question est d'avoir le comparateur. Il faut que l'on soit tous d'accord sur le comparateur, que ce soit bien clair, de façon que chacun sache ce qu'il vote au niveau de l'ASMR.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je crois que le comparateur, il n'y a pas de discussion.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Pour moi, il n'y a pas de discussion puisqu'on ne va pas prendre de bleu. Le bleu n'a pas de sens.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il n'est plus utilisé. On y va.

M^{me} KELLEY.- On vous propose de voter sur le niveau de SMR et sur le niveau de l'ASMR, dans la mesure où l'industriel n'a pas revendiqué d'ISP. Le comparateur est le Technétium.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On n'a pas eu d'association ? Dans le cancer du sein, il y a des associations très actives.

M^{me} KELLEY.- Il n'y a pas eu de retour.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je vous propose de faire tout de suite la réflexion pour savoir si on précise double technique pour la formation. Ce sera plus simple.

M^{me} KELLEY.- 33 votants :

- 32 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré ;
- 6 voix pour une ASMR IV, 27 voix pour une ASMR V.

C'est un SMR important et une ASMR V.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je vous propose de faire le tour de table : double technique pour la formation, oui, non.

M. le D^r VAILLANT.- Quand vous dites double technique, il faut avoir le Technétium. Ce n'est pas l'apprentissage avec un autre chirurgien ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Double technique, c'est qu'il y a les deux techniques de détection du ganglion sentinelle.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Et cela peut se faire à distance, on est d'accord ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Oui, bien sûr. Cela se fait aujourd'hui à distance.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 33 votants, 15 voix pour le oui, 9 voix pour le non et 9 abstentions.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je vous propose de voter pour cet avis en salle, le SMR important, l'ASMR V, pas d'ISP demandé et une double formation spécifiée dans l'avis. Qui s'abstient ? Qui s'oppose ? Merci beaucoup.