



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 juin 2010

SCINTIMUN 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique

Poudre : 1 flacon de 1 mg - Poudre pour solvant : 1 flacon de 3 mg - Boîte de 1 flacon + 1 flacon (CIP : 576 913-6)

Poudre : 2 flacons en verre de 1 mg - Poudre pour solvant : 2 flacons en verre de 3 mg - Boîte de 2 flacons + 2 flacons (CIP : 576 914-2)

LABORATOIRES CIS BIO INTERNATIONAL

technétium (99mTc) besilesomab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.

Date de l'AMM : 11/01/2010

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

technétium (99mTc) besilesomab

1.2. Indications

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Imagerie scintigraphique, en association à d'autres méthodes d'imagerie appropriées, pour la détermination de la localisation d'une inflammation ou d'une infection du squelette périphérique en cas de suspicion d'ostéomyélite chez un adulte.

SCINTIMUN ne doit pas être utilisé pour le diagnostic d'une infection du pied diabétique. »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Ce médicament radio pharmaceutique doit être uniquement utilisé dans un service de médecine nucléaire habilité et ne doit être manipulé que par des personnes autorisées.

Posologie

Adulte

L'activité recommandée du technétium (99mTc)-besilesomab doit être de 400 à 800 MBq, ce qui correspond à une administration de 0,25 à 1 mg de besilesomab.

Sujet âgé

Aucune adaptation de l'activité n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, en raison de la nature de la molécule et de la courte demi-vie du technétium (99mTc), l'ajustement de l'activité n'est pas nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les sujets en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Méthode d'administration et examen scintigraphique

Avant l'administration au patient, ce médicament doit être reconstitué avec le solvant fourni puis être marqué par une solution injectable de pertechnétate (99mTc) de sodium afin d'obtenir une solution injectable limpide et incolore de technétium (99mTc)-besilesomab.

La solution radiomarquée doit être administrée par voie intraveineuse, sous forme de dose unique.

Préparation du patient

Le patient doit être correctement hydraté avant l'administration de SCINTIMUN. Il faut l'inciter à boire en quantité suffisante et à uriner avant et après l'examen scintigraphique afin d'obtenir des images de qualité optimale et de réduire l'exposition aux radiations de la vessie.

L'acquisition des images doit débuter 3 à 6 heures après l'administration. Une acquisition supplémentaire est recommandée 24 heures après injection. L'acquisition peut être réalisée par imagerie planaire ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

V	Divers
V09	Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
V09H	Détection d'une inflammation ou d'une infection
V09HA	Composés technétiés (99mTc)
V09HA03	Anticorps antigranulocyte marqué au technétium (99mTc)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament strictement comparable.

CERETEC (examétazime) 0,5 mg poudre pour usage parentéral, spécialité agréée aux collectivités, est un produit radio pharmaceutique de la classe V09HA.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé une étude de phase III (étude AG-PH3 ou étude pivot) et les résultats d'une méta-analyse réalisée par CIS bio international.

Etude AG-PH3

Il s'agit d'une étude ouverte randomisée de phase III, en cross-over. L'objectif principal était d'établir la concordance diagnostique entre SCINTIMUN et des leucocytes marquées au technétium 99 (produit commercialisé sous le nom de marque CERETEC en France) dans le diagnostic scintigraphique de l'inflammation/infection chez les patients suspectés d'ostéomyélite périphérique. Le taux de concordance diagnostique a été calculé à partir d'une lecture centralisée des images scintigraphiques par 3 lecteurs indépendants.

Les objectifs secondaires ont été le calcul des taux de concordance entre les deux traceurs par lecteur ayant pour base le diagnostic final porté par l'investigateur à 1 mois, l'appréciation de la qualité des images et de la tolérance des deux produits. L'appréciation de la tolérance a notamment été réalisée à partir de la surveillance des effets indésirables jusqu'à 1 mois après administration.

Critères d'inclusion :

Patients chez qui une ostéomyélite du squelette périphérique était suspectée ou chez qui la présence d'une ostéomyélite a été démontrée (cette ostéomyélite pouvant être aiguë, subaiguë ou chronique, avec ou sans prothèse articulaire). Au moins un des paramètres suivants devait être présent : douleur localisée, ulcération cutanée, fièvre supérieure à 37,8°C évoluant depuis au moins 3 jours, hyperleucocytose, VS élevée, signes radiologiques évoquant une ostéomyélite ou culture positive (hémoculture ou prélèvement sur ulcère).

SCINTIMUN et CERETEC ont été administrés à chaque patient par voie intraveineuse selon un ordre défini par tirage au sort. Ces injections ont été espacées de 2 jours (au minimum de 48 heures). L'étude a pris fin un mois après l'administration du deuxième produit radiopharmaceutique.

Pendant la lecture centralisée des images, toutes les images ont été interprétées par les trois lecteurs indépendants. Un 4^{ème} lecteur comparait l'évaluation des trois lecteurs. L'analyse de concordance a été calculée en tant que moyenne des résultats des trois lecteurs après confrontation au 4^{ème} lecteur.

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé *a priori*.

L'ensemble des analyses a été réalisé en ITT pour la tolérance et en per-protocole pour l'efficacité.

Le test statistique utilisé pour le calcul du taux de concordance a été le Chi2-ajusté. La limite de significativité a été fixée à 0,7. Le taux de concordance a été supposé suffisant si l'intervalle de confiance à 97,5% était strictement au-dessus de 0,7.

Résultats

Au total, 141 patients ont été sélectionnés pour participer à l'étude. Onze patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion (violation de protocole) et 130 patients ont été éligibles. Ces 130 patients ont été randomisés dans 2 groupes distincts en fonction de la séquence d'injection des traitements de l'essai : le groupe SCINTIMUN injecté en premier ou le groupe CERETEC injecté en premier. Les 130 patients randomisés¹ ont été constitués de 61,2 % d'hommes et 38,8 % de femmes. La moyenne d'âge a été de 61,3 ans (\pm 14,6) et la masse corporelle moyenne a été de 83 kg (\pm 17). Les patients avaient des antécédents de prothèses articulaires (66 patients), d'ostéomyélite chronique (34 patients), de pied diabétique infecté (27 patients), ou d'athérosclérose avec suspicion d'ostéomyélite (2 patients). Lors de leur inclusion, ils avaient des symptômes cliniques et /ou biologiques et / ou paracliniques d'ostéomyélite. Parmi les 130 patients randomisés, 121 ont reçu les deux produits à l'étude, 2 n'ont reçu que SCINTIMUN et 7 sont sortis d'essai avant toute administration. La population analysée pour l'étude de la tolérance a compris 123 patients ayant reçu au moins une administration de produit : 61 patients du groupe "SCINTIMUN injecté en premier" et 62 patients du groupe "CERETEC injecté en premier".

La population analysée pour l'étude de l'efficacité (per-protocole) a été de 120 patients ayant reçu les deux traitements. Un patient de cette population a été exclu de l'analyse car ses images scintigraphiques n'ont pas été interprétées par l'un des 3 lecteurs.

Les acquisitions d'images ont été réalisées 4 heures et 24 heures après l'injection de chaque traceur. Toutes les images ont été acquises en mode planaire avec des vues centrées.

Le taux de concordance a été de 83 % avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 80 %, ce qui est au-dessus de la borne de 70% préalablement choisie pour la pertinence clinique.

Pour l'analyse par lecteur, des taux de concordance de 81%, 84% et 85% ont été trouvés (critère secondaire).

La sensibilité et la spécificité ont été calculées sur le diagnostic final de l'investigateur à un mois (critère secondaire). SCINTIMUN a une sensibilité supérieure à celle de CERETEC (75 % et 59 %, $p < 0,0001$) et une spécificité inférieure mais de façon statistiquement non significative à celle de CERETEC (72 % et 79 %).

La qualité d'images a été évaluée par les 3 lecteurs. La fréquence des images excellentes et bonnes a été de 74,9 % pour SCINTIMUN *versus* 55,4 % pour CERETEC et la fréquence des images de qualité modérée ou insuffisante a été de 23,4 % pour SCINTIMUN *versus* 42,6 % pour CERETEC, avec une différence significative ($p < 0,0001$).

1 Données manquantes pour un patient non traité

Tolérance

Parmi les 123 patients ayant reçu au moins un des deux produits, 21 patients (17%) ont eu un événement indésirable: 11 patients du groupe "SCINTIMUN injecté en premier" et 10 patients du groupe "CERETEC injecté en premier". Seuls 2 patients ont eu plus d'un événement indésirable : un patient a eu 3 effets indésirables et un autre patient a eu 6 effets indésirables. Les événements indésirables le plus souvent observés (50%) ont été une infection (osseuse et autre site), une augmentation de la CRP, une douleur, une hospitalisation pour amputation (sur ostéomyélite et athérosclérose).

Une méta-analyse des publications évaluant l'efficacité de SCINTIMUN dans le diagnostic de l'ostéomyélite a été réalisée. La recherche bibliographique a été conduite sur Pubmed. Les études retenues étaient celles où les patients avaient un diagnostic de certitude d'ostéomyélite, ou une suspicion d'ostéomyélite. Parmi ces 30 publications analysées, seules 14 publications ont mentionné le détail des résultats obtenus (nombre de vrais et faux positifs ou négatifs) ; elles ont été retenues pour la méta-analyse. Pour seulement 10 études, les images ont bénéficié d'une lecture indépendante, en aveugle.

Les résultats de cette méta-analyse ont montré que la sensibilité pondérée du SCINTIMUN a été de 89,5% [IC95% : 83,7-95,2%] et la spécificité pondérée a été de 80,8% [IC 95% :74,2%-87,4%].

Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence, le nombre de publications a été limité et ces publications ont eu une grande variabilité dans les méthodes de référence utilisées.

Conclusion

La concordance diagnostique entre SCINTIMUN et CERETEC a été démontrée. SCINTIMUN a eu une sensibilité significativement supérieure et une spécificité inférieure à CERETEC.

La qualité d'images a été supérieure avec SCINTIMUN comparée à celle obtenue avec CERETEC. Des images bonnes à excellentes ont été obtenues dans 74,9 % des cas avec SCINTIMUN versus 55,4 % avec CERETEC ($p < 0.0001$).

La tolérance a été comparable entre les deux produits testés (SCINTIMUN et CERETEC). La plupart des événements indésirables ont été liés à la maladie sous-jacente.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

SCINTIMUN est un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.

Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

SCINTIMUN est utilisé en seconde intention, en particulier après échographie et scanner.

Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.

Le service médical rendu par SCINTIMUN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SCINTIMUN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux autres spécialités disponibles à base de technétium.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

SCINTIMUN est utilisé dans le marquage in vivo des granulocytes.

Il existe d'autres produits radiopharmaceutiques et aussi d'autres techniques d'imagerie permettant d'établir le diagnostic d'ostéomyélite avec ou sans prothèse articulaire².

Le choix du produit ou de la technique utilisés dépend de :

- la condition du patient : en présence de prothèse articulaire l'IRM sera contre-indiquée,
- de la disponibilité du produit : absence de caméra TEP dans certains services de médecine nucléaire,
- de la technicité du personnel de laboratoire et de la disponibilité d'équipement spécifique (hotte à flux laminaire) nécessaires au marquage in vitro des leucocytes,
- de la dosimétrie du produit utilisé.

SCINTIMUN est destiné à être utilisé en association à d'autres techniques pour préciser ou confirmer le diagnostic d'ostéomyélite.

4.4. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

² Hotze AL, et al. Technetium-99m-labeled anti-granulocyte antibodies in suspected bone infections. J Nucl Med. 1992 ;33 (4):526-31.