



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 octobre 2010

MACROSALB DRAXIMAGE 2,5 mg, lyophilisat pour suspension injectable, trousse pour préparation radiopharmaceutique

B/5 Flacons de 8,8 mg (CIP : 575 988-2)

B/10 Flacons de 8,8 mg (CIP : 575 989-9)

GUERBET

Macroéagregat d'albumine humaine (macrosalb)

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 : 2 novembre 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Macrosalb (macroagrégats d'albumine humaine)

1.2. Indications

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Une fois marqué avec du pertechnétate-(^{99m}Tc) de sodium (Ph. Eur.) obtenu à l'aide d'un générateur de ce radionucléide bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, Macrosalb DRAXIMAGE est employé dans les indications suivantes :

Scintigraphie pulmonaire de perfusion

- Diagnostic positif ou d'exclusion de l'embolie pulmonaire chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'embolie pulmonaire ; surveillance de l'évolution de l'embolie pulmonaire.
- Avant un traitement qui va entraîner une réduction importante de la perfusion pulmonaire régionale : évaluation préopératoire de la perfusion pulmonaire locale en vue d'une résection pulmonaire partielle ; examen préopératoire en vue d'une transplantation pulmonaire et suivi postopératoire du patient ; examens pour la planification de la radiothérapie.
- En association avec la scintigraphie de ventilation pour l'évaluation initiale et le suivi des patients souffrant de maladies pulmonaires obstructives ou restrictives graves.
- Diagnostic et quantification des shunts pulmonaires droite-gauche.

Veinoscintigraphie

Comme alternative à l'échographie Doppler – veinoscintigraphie des membres inférieurs, en association avec la scintigraphie pulmonaire de perfusion lorsque l'on soupçonne l'association d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et d'une embolie pulmonaire ».

1.3. Posologie

« Renseignements posologiques pour la scintigraphie pulmonaire de perfusion et la veinoscintigraphie

Adultes et personnes âgées

L'activité recommandée administrée par voie intraveineuse va de 40 à 150 MBq, avec une médiane de 100 MBq pour la scintigraphie en mode planaire, et s'élève jusqu'à 200 MBq en mode tomoscintigraphique (TEMP ou SPECT). Chez l'adulte, le nombre moyen de macroagrégats par administration doit être compris entre 100 000 et 300 000 et ne doit pas dépasser les 700 000. Afin d'obtenir des images de qualité optimale, le nombre minimal de particules administrées par examen doit atteindre 100 000.

Patients adultes et patients âgés souffrant de maladie cardiovasculaire grave, d'hypertension artérielle pulmonaire accompagnée d'insuffisance respiratoire ou de shunt droite-gauche

Le nombre de macroagrégats injectés doit être compris entre 100 000 et 200 000.

Patients pédiatriques

Selon le Pediatric Task Group de l'EANM, l'activité à administrer aux enfants doit être calculée en fonction de leur masse corporelle et correspond à une fraction de l'activité administrée aux adultes, conformément au tableau suivant.

Fraction de la dose pour adultes :

3 kg = 0,10	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78
4 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
6 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
8 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52-54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

Afin d'obtenir des images de qualité satisfaisante chez les jeunes enfants, l'activité administrée ne doit pas être inférieure à 10 MBq.

Nouveau-nés : le nombre de macroagrégats injectés ne doit pas dépasser 50 000.

Enfants de 1 an : le nombre de macroagrégats injectés ne doit pas dépasser 150 000.

Patients pédiatriques présentant un shunt droite-gauche

Nouveau-nés : le nombre de macroagrégats doit être compris entre 1000 et 5000.

Enfants de 1 an : le nombre de macroagrégats doit être compris entre 5000 et 15 000.

Enfants de 5 à 10 ans : le nombre de macroagrégats doit être compris entre 20 000 et 30 000.

Adolescents jusqu'à 15 ans : le nombre de macroagrégats doit être compris entre 20 000 et 70 000.

Mode d'administration et examen scintigraphique

Ce médicament radiopharmaceutique doit être reconstitué avant l'emploi. Toute portion inutilisée de la suspension reconstituée doit être éliminée au bout de 8 heures. La reconstitution du produit est décrite à la rubrique 12. Après reconstitution et marquage par le technétium-99m, le produit final est une suspension blanchâtre d'agrégats d'albumine injectable, qui peut sédimenter en cas de stockage.

Ce médicament ne doit être administré que par une personne autorisée (voir « Mises en garde et mesures de précaution générales destinées à éviter les risques environnementaux » dans la rubrique 4.4).

Avant l'injection, la seringue doit être agitée doucement, afin d'en homogénéiser le contenu et d'éviter la formation d'agrégats de plus grande taille. Le cas échéant, ces complexes d'agrégats peuvent être dispersés au moyen d'une canule de faible calibre. D'autres précautions concernant l'administration de la suspension figurent en rubrique 4.4.

De même, il ne faut jamais aspirer de sang dans la seringue, car cela pourrait entraîner la formation de petits caillots se traduisant par une image de lacune sur la scintigraphie (résultat faux positif) en raison de l'obstruction d'artérioles de gros calibre. Si possible, le produit ne doit pas être administré à travers un dispositif d'accès veineux implantable, car cela peut entraîner une mauvaise homogénéisation de la radioactivité dans l'artère pulmonaire.

Préparation du patient

Avant d'administrer la suspension marquée au technétium-99m, il peut être utile d'effectuer un blocage de la fixation thyroïdienne du radionucléide, afin de limiter l'exposition de la thyroïde aux radiations, en réduisant la fixation de pertechnétate de technétium-(^{99m}Tc).

Après que le patient a toussé et qu'il a pris plusieurs inspirations profondes, on injecte le produit lentement par voie intraveineuse, sur une durée de 3 à 5 cycles respiratoires ou d'au moins 30 secondes, en évitant si possible l'injection dans un cathéter veineux. Il faut être très attentif à ce que le produit radiopharmaceutique ne soit pas injecté dans les tissus environnants et qu'aucune quantité de sang ne soit aspirée dans la seringue, ce qui pourrait entraîner la formation d'agrégats de trop grandes dimensions. Pendant l'injection, le patient doit être en décubitus dorsal ou s'il souffre d'orthopnée, dans une position aussi allongée que possible. La scintigraphie pulmonaire peut commencer dès la fin de l'injection.

On recommande généralement que le patient soit en décubitus dorsal lors de l'injection intraveineuse du radiopharmaceutique, la différence crânio-caudale de répartition des macroagrégats étant ainsi minimisée. Cependant, certains auteurs conseillent que le patient conserve la même position que durant l'inhalation du gaz radioactif ou de l'aérosol radioactif lors de la scintigraphie de ventilation, c'est-à-dire qu'il demeure assis dans la même position depuis au moins 5 minutes avant l'injection. La ventilation pulmonaire étant meilleure lorsque le sujet est en position assise, on évite ainsi le risque d'obtenir un faux positif lors de l'interprétation conjointe des scintigraphies de ventilation et de perfusion. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

V : DIVERS
V09 : DIAGNOSTIQUE RADIOPHARMACEUTIQUE
V09E : SYSTEME RESPIRATOIRE
V09EB : ^{99m}Tc-TECHNETIUM, particules pour injection
V09EB01 : MACROSALB technétium (^{99m}Tc)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Macroagrégats d'albumine humaine plasmatique :

-PULMOCIS, poudre pour suspension injectable. Trousse pour la préparation de macroagrégats d'albumine humaine technétiés, (^{99m}Tc).

Indications : ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire.
- Indication secondaire : scintigraphie veineuse

-TECHNESCAN LYOMAA, poudre pour suspension injectable. Trousse pour la préparation de macroagrégats d'albumine humaine technétiés, (^{99m}Tc).

Indications : ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire
- Indication secondaire: scintigraphie veineuse

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique comparant le MACROSALB DRAXIMAGE à un autre médicament de la même classe n'a été fournie par le laboratoire.

L'AMM de MACROSALB DRAXIMAGE a été octroyé sans qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé, car son utilisation remonte à plusieurs dizaines d'années et l'usage est bien établi.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

MACROSALB DRAXIMAGE 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.

Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.

Le service médical rendu par MACROSALB DRAXIMAGE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MACROSALB DRAXIMAGE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux spécialités disponibles à base de macroaggrégats d'albumine humaine pour la réalisation de la scintigraphie pulmonaire de perfusion.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Embolie pulmonaire

La Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) a édité un guide de bon usage des examens d'imagerie médicale en 2005 en concertation avec la HAS¹. Dans le cadre du diagnostic de l'embolie pulmonaire, ce document recommande :

« la scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation chez les patients dont le cliché thoracique est normal ou chez qui on dispose d'un document de référence (particulièrement en cas de récurrence). Une scintigraphie normale exclut alors le diagnostic d'embolie pulmonaire, une scintigraphie de forte probabilité affirme le diagnostic d'embolie pulmonaire, une scintigraphie de probabilité intermédiaire doit conduire à poursuivre les investigations. L'angio-tomodensitométrie est indiquée chez les patients dont la scintigraphie n'est pas diagnostique ou dont l'échographie des membres inférieurs est négative ou non contributive. Elle est indiquée chez les patients n'ayant pas de scintigraphie de première intention. Elle permet le diagnostic différentiel avec une autre lésion pulmonaire. L'écho-doppler cardiaque est indiqué chez les patients ayant des signes de gravité clinique. Un echo-doppler des membres périphériques peut être pratiqué. Cependant, il n'exclut pas

¹

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/examens_imagerie_medicale_guide_2006_12_28__17_11_41_41.pdf

le diagnostic d'EP s'il est négatif. »

L'angiographie pulmonaire est exceptionnellement pratiquée aujourd'hui. »

La Haute Autorité de Santé (HAS)² a édité en 2009 des recommandations sur les indications de la radiographie du thorax (RT) :

*« D'après les guides de bon usage français (Société Française de Radiologie), britannique (The Royal College of Radiologists), canadien (Association Canadienne des Radiologistes) et américain (American College of Radiology) et les recommandations de l'European Society of Radiology et de la British Thoracic Society, la RT est indiquée pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire. En effet, elle doit faire partie de l'examen préalable pour démontrer un épanchement pleural, mais une radio normale n'exclut pas une embolie pulmonaire. Chez les patients présentant une radiographie thoracique normale, une **scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion** ou une angio-tomodensitométrie sera réalisée selon les cas (disponibilité du matériel, allergie au produit de contraste, état général du patient).*

*Au total, d'après l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de lecture, la HAS a considéré que la RT reste indiquée en cas d'embolie pulmonaire. En cas de RT non contributive, une **scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion** ou une angio-tomodensitométrie thoracique sera réalisée en seconde intention. »*

L'association européenne de médecine nucléaire (EANM) a édité en 2009 des recommandations sur l'utilisation de la scintigraphie de ventilation et de perfusion :

*« La **scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion** est fortement recommandée car elle permet de réaliser le diagnostic de l'embolie pulmonaire avec exactitude même en présence de maladies telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive et la pneumonie.*

*Dans le cas de la femme enceinte, **seule la scintigraphie de perfusion** est recommandée. »*

4.3.2. Autres indications

La scintigraphie pulmonaire de perfusion est également très utile dans le cadre du diagnostic du shunt pulmonaire droite-gauche et dans le cadre du bilan fonctionnel respiratoire pré-opératoire de la résection pulmonaire. La scintigraphie veineuse des membres inférieurs en association à la scintigraphie pulmonaire de perfusion peut être une alternative à l'échodoppler, lorsque que l'association d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et d'une embolie pulmonaire est suspectée^{3,4,5,6}.

4.4. Population cible

Une analyse du PMSI sur l'année 2007⁷ a permis d'estimer le nombre de scintigraphies pulmonaires de perfusion réalisées en France :

- 5 681 scintigraphies pulmonaires de perfusion (acte CCAM GFQL007),

² Haute Autorité de Santé. Principales indications et « non indication » de la radiographie du thorax. Février 2009.

³ European Society of Cardiology (ESC). Guideline on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2008 ; 29 : 2276-2315.

⁴ European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for ventilation / perfusion scintigraphy. Juin 2009.

⁵ British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax. 2001 ; 56 : 89-108.

⁶ Agence for Health Research and Quality (AHRQ). Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care. A clinical practice guideline from the American academy of Family Physicians and the American College of Physicians

⁷ Institut de veille sanitaire — Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2007

- 53 899 scintigraphies pulmonaires de ventilation et de perfusion (acte CCAM GFQL006).

4.5. 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.