



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 novembre 2013

RAPISCAN 400 microgrammes, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 584 963 9 4)

Laboratoire COVIDIEN IMAGING FRANCE

DCI	regadénoson
Code ATC (2012)	C01EB21 (autres préparations cardiaques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate. »

SMR	Le service médical rendu de RAPISCAN est faible.
ASMR	RAPISCAN en tant qu'agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez des patients atteints d'une coronaropathie ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).
Place dans la stratégie thérapeutique	RAPISCAN constitue un nouvel agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez les patients ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 6 septembre 2010
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Réservé à l'usage hospitalier

Classement ATC	2013	
	C	Système cardiovasculaire
	C01	Traitement à visée cardiaque
	C01E	Autres préparations cardiaques
	C01EB C01EB21	Autres préparations cardiaques régadénoson

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de RAPISCAN sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

RAPISCAN est un vasodilatateur sélectif des récepteurs A2A-AdoR présents sur la paroi des vaisseaux sanguins du cœur.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par RAPISCAN doit être administré exclusivement dans un établissement médical disposant d'un matériel de surveillance et de réanimation cardiaques.

Posologie

La dose recommandée de RAPISCAN est de 400 microgrammes de régadénoson (5 ml) en une injection unique administrée dans une veine périphérique ; aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel n'est nécessaire.

Les patients doivent éviter d'absorber tout produit contenant des méthylxanthines (caféine, p. ex.), ainsi que tout médicament contenant de la théophylline pendant au moins 12 heures avant l'administration de RAPISCAN (voir rubrique 4.5 du RCP).

Dans la mesure du possible, l'utilisation de dipyridamole devra être suspendue pendant au moins deux jours avant l'administration de RAPISCAN (voir rubrique 4.5 du RCP).

L'aminophylline peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères et/ou persistants de RAPISCAN (voir rubrique 4.4 du RCP).

RAPISCAN provoque une augmentation rapide de la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 5.1). Les patients doivent rester assis ou allongés et faire l'objet de contrôles fréquents après l'injection jusqu'à ce que les paramètres de l'ECG, la fréquence cardiaque et la pression artérielle soient revenus à leurs niveaux initiaux.

Utilisation répétée

Ce produit ne doit être administré qu'une seule fois par intervalle de 24 heures. La sécurité et la tolérance de l'utilisation répétée de ce produit sur une période de 24 heures n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RAPISCAN chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

- RAPISCAN doit être administré en injection rapide sur 10 secondes dans une veine périphérique à l'aide d'un cathéter ou d'une aiguille de calibre 22 ou de diamètre plus gros.
- 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être administrés immédiatement après l'injection de RAPISCAN.
- Le produit radiopharmaceutique utilisé pour agent de scintigraphie de perfusion myocardique doit être administré 10 à 20 secondes après la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Le produit radiopharmaceutique peut être injecté directement dans le même cathéter que RAPISCAN. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La scintigraphie de perfusion myocardique est un examen d'exploration cardiaque réalisé dans les services de médecine nucléaire permettant de dépister, diagnostiquer, évaluer ou suivre un événement coronarien. Elle évalue la perfusion du myocarde et permet d'apprécier la contractilité ventriculaire lors d'événements coronariens majeurs (infarctus du myocarde, ischémie myocardique) ou mineurs (revascularisation, angor instable). Depuis une dizaine d'années, la technique de référence est la scintigraphie myocardique couplée à l'électrocardiogramme (SPECT ; tomoscintigraphie) utilisant un médicament radio-pharmaceutique isotope comme traceur (chlorure de thallium²⁰¹ ou technétium^{99m}).

L'image obtenue permet de visualiser le rayonnement émis par l'isotope. La scintigraphie de perfusion myocardique fournit ainsi, sur une seule acquisition d'images, des informations sur l'état de la vascularisation régionale du muscle cardiaque, sur l'étendue de la lésion éventuelle et sur la fonction ventriculaire gauche (FEVG).

Le recours à la scintigraphie de perfusion myocardique SPECT, permet de dépister et aider au diagnostic de la maladie coronaire. Cet examen apporte aussi des informations pronostiques sur le risque coronarien par rapport à la seule évaluation pronostique sur la base d'association de paramètres cliniques, biologiques, ECG et échographiques¹.

Les résultats de la SPM sont dépendants de la qualité de l'épreuve d'effort². Cette épreuve d'effort peut être réalisée grâce à un effort physique (course sur un tapis roulant ou entraînement sur une bicyclette). Lors de cette épreuve d'effort physique, le niveau adéquat de la fréquence cardiaque pour réaliser un examen satisfaisant doit atteindre au moins 85% de la fréquence maximale théorique. Or, 40 à 50% des patients ne peuvent pas atteindre ce seuil de fréquence cardiaque selon leur contexte clinique.

Ainsi, lorsque l'effort physique est inférieur, contre-indiqué, ou impossible pour le patient, l'ischémie myocardique est provoquée par l'administration d'un agent de stress pharmacologique. Dans ce cadre de deuxième intention, l'adénosine (ADENOSCAN) ou le dipyridamole (PERSANTINE), administrés par voie injectable, sont utilisés. En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'un de ces produits, la dobutamine peut être utilisée³.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les agents de stress pharmacologiques utilisés chez les patients ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate lors d'examens diagnostiques des coronaires sont les suivants (Tableau 1) :

- l'adénosine (ADENOSCAN) ;
- le dipyridamole (PERSANTINE).

¹ Shaw L, Iskandrian A. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004; 11: 171-85

² Manrique A et al. Recommendations for the performance and interpretation of myocardial perfusion tomoscintigraphy. Arch Mal Coeur Vaiss. 2003; 96(6): 695-711.

³ Johnson SG, Peters S. Advances in Pharmacologic Stress Agents: Focus on Regadenoson. J Nucl Med Technol 2010; 38:163-171.

Tableau 1 : médicaments comparables

DCI Spécialité Laboratoire	Indication	SMR	ASMR	Date de l'avis	Pris en charge
Adénosine ADENOSCAN SANOFI - AVENTIS	ADENOSCAN intraveineux est un vasodilatateur coronarien destiné à être utilisé lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée.	Avis non disponible			Agréé Coll.
Dipyridamole PERSANTINE 10 mg/2 ml, solution injectable BOEHRINGER INGELHEIM	Explorations fonctionnelles cardiovasculaires : la détection d'une ischémie myocardique se fait par un test électrocardiographique d'effort accompagné ou non d'une scintigraphie myocardique. L'utilisation de PERSANTINE injectable est indiquée lorsqu'un test d'effort ne peut être effectué ou n'est pas contributif (bloc de branche gauche). Par ailleurs le test scintigraphique à la PERSANTINE injectable peut être éventuellement combiné à une épreuve d'effort selon différents protocoles afin d'optimiser la détection de l'ischémie.	Faible	Non qualifiée	10 mai 2006	Agréé Coll.

► Conclusion

ADENOSCAN et PERSANTINE sont les comparateurs cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les Etats-Unis ont octroyé une AMM à ce médicament le 10 avril 2008 dans l'indication suivante : « *LEXISCAN is a pharmacologic stress agent indicated for radionuclide myocardial perfusion imaging (MPI) in patients unable to undergo adequate exercise stress* »
RAPISCAN est commercialisé sous le nom de LEXISCAN par Astellas US aux Etats-Unis.
RAPISCAN a une AMM européenne (procédure centralisée) depuis le 6 septembre 2010.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du régadénoson repose sur deux études de phase III (études CVT 5131⁴ et CVT 5132⁵).
La méthodologie de ces deux études versus adénosine est similaire et présentée ci-dessous.

08.1 Efficacité

Méthodologie

Les deux études (CVT 5131 et CVT 5132) ont été randomisées multicentriques en double aveugle versus comparateur actif (adénosine). Elles ont eu pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du régadénoson à celles de l'adénosine chez des patients avec une coronaropathie connue ou suspectée et soumis à une SPM avec un agent de stress pharmacologique.

Il s'agit d'études de non infériorité.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus ;
- patients pour lesquels une SPM avec un agent de stress pharmacologique était cliniquement indiquée.

Les principaux critères de non inclusion ont été :

- antécédent de revascularisation coronarienne (angioplastie coronaire transluminale percutanée, pontage aorto-coronarien, revascularisation transmyocardique dans les 6 mois précédant l'inclusion ;
- antécédent documenté d'infarctus aigu du myocarde ou d'angor instable dans les 3 mois précédant l'inclusion;
- antécédent d'arythmie ventriculaire sévère non contrôlée.

Traitements

Ces études se sont déroulées en deux étapes :

⁴ Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE, and ADVANCE MPI Investigators. Effects of age, gender, obesity and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging; Integrated ADVANCE-MPI trial results. JACC Cardiovascular Imaging 2008;1:307–16.

⁵ Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, Lieu H, Mahmarian JJ, Olmsted A, Underwood SR, Vitola J, Wang W, and ADVANCE MPI Investigators. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. J Nucl Cardiol 2007; 14:645-58.

Sélection

Chaque patient inclus a eu un examen initial de SPM-SPECT (le ²⁰¹thallium et le ^{99m}technétium ont été utilisés pour ces examens) avec de l'adénosine administrée en perfusion IV à la dose de 0,14 mg/kg/min pendant 6 minutes.

Randomisation

Dans le cas où les images obtenues au repos et sous stress lors de l'examen initial de stress avec l'adénosine étaient de bonne qualité, les patients ont été randomisés, selon un ratio 2:1, de façon à réaliser entre 1 et 30 jours après l'examen initial un second examen de stress :

- • Groupe régadénoson (en pratique bras adénosine-régadénoson) : le second examen a été réalisé par administration de régadénoson, 400µg IV en bolus, suivi immédiatement de 5 ml de chlorure de sodium à 0,9% ;
- • Groupe adénosine (en pratique bras adénosine-adénosine) : le second examen a été réalisé à l'aide de l'adénosine en perfusion IV à la posologie de 0,14 mg/kg/min pendant 6 minutes.

Critères de jugement

Critère de jugement principal:

La critère principal d'efficacité diagnostique a été le taux de correspondance des images obtenues avec le régadénoson par rapport à l'adénosine sur le nombre de segments avec des défauts de perfusion réversible, déterminé à partir d'une évaluation de l'imagerie par trois experts indépendants interprétant les images « en aveugle ».

Le taux de correspondance utilisé pour le test de non-infériorité a été fondé sur le nombre de segments avec des défauts de perfusion réversibles, en utilisant un modèle à 17 segments. Le nombre de segments ischémiques avec des défauts réversibles correspond à une estimation de l'étendue de l'ischémie. Ces mesures sont considérées comme appropriées pour l'évaluation de l'efficacité diagnostique et recommandées par l'American Heart Association⁶.

Chaque lecteur indépendant a défini un score pour les 17 segments anatomiques pour les images obtenues au repos et sous stress en utilisant l'échelle :

- 0 = normal
- 1 = réduction légère/ équivoque
- 2 = réduction modérée
- 3 = réduction sévère
- 4 = pas d'absorption

Le calcul médian du nombre de segments avec des anomalies réversibles pour les trois lecteurs a été défini tel que :

- 0-1 segment avec défauts de perfusion réversibles = pas d'ischémie ;
- 2-4 segments avec défauts de perfusion réversibles = ischémie faible à modérée ;
- 5-17 segments avec défauts de perfusion réversibles = ischémie sévère.

La non infériorité du régadénoson par rapport à l'adénosine était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de la différence entre les taux de correspondance (bras adénosine-régadénoson – bras adénosine-adénosine) était supérieure à la limite préétablie de -13,3%.

⁶ Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002;105:539-542.

Parmi les critères secondaires:

La tolérance a été comparée entre les 2 groupes. Lors des deux études, en cas de non-infériorité du régadénoson *versus* l'adénosine sur le critère principal, il a été prévu de tester 7 hypothèses relatives à la tolérance du régadénoson *versus* l'adénosine selon un ordre hiérarchique pré-spécifié. La séquence de test a été conduite jusqu'à l'atteinte éventuelle du premier résultat non significatif. En cas d'arrêt de la série des tests hiérarchiques, les analyses réalisées ensuite ont été considérées comme non démonstratives.

Les sept critères d'évaluation comparative de la tolérance ont été, par ordre :

1. le score des symptômes cumulés « rougeur cutanée, douleur thoracique, dyspnée » (0 = aucun ; 1 = faible ; 2 = modéré ; 3 = sévère) survenant dans les 30 minutes après l'administration de l'agent de stress ;
2. l'incidence des symptômes « rougeur cutanée », « douleur thoracique », « dyspnée », « céphalées », « douleurs à la gorge, au cou, à la mâchoire », « gênes gastro-intestinales », « étourdissements/vertiges », survenant dans les 30 minutes après l'administration de l'agent de stress ;
3. l'incidence de la diminution de tension artérielle systolique (PAS) > 25 mmHg par rapport à l'inclusion, survenant entre 2 et 45 minutes après l'administration de l'agent de stress ;
4. la réponse des patients à la question : « Comment vous êtes-vous senti pendant le test ? » (1 : confortable à 4 : extrêmement inconfortable) ;
5. les événements indésirables (EI) dont l'incidence a été supérieure d'au moins 1% entre les groupes (excepté les EI pris en compte aux étapes 1 et 2), les événements indésirables graves (EIG) dont l'incidence était supérieure d'au moins 1% entre les groupes ;
6. la réponse des patients à la question : « Comment vous êtes-vous senti pendant le test par comparaison avec le premier test ? » (1 : beaucoup mieux à 4 : bien pire) ;
7. l'incidence des blocs auriculo-ventriculaires de 2nd degré ou complets sur l'ECG.

Répartition des sujets

Au total, 2018 patients ont été randomisés dans les études CVT 5131 et CVT 5132, dont :

- 1339 patients ont reçu le régadénoson lors du second examen de stress [bras adénosine-régadénoson] (CVT 5131 : 820 patients ; CVT 5132 : 519 patients),
- 679 patients ont reçu l'adénosine lors du second examen de stress [bras adénosine-adénosine] (CVT 5131 : 411 patients ; CVT 5132 : 268 patients).

Tableau 2 : études CVT 5131 et CVT 5132 – répartition des patients

Etude	Patients randomisés (n)		Patients évaluables (n)	
	régadénoson	adénosine	régadénoson	adénosine
CVT 5131	820	411	741	372
Total	1231		1113	
CVT 5132	519	268	499	259
Total	787		758	
2 études groupées	1339	679	1240	631
Total	2018		1871	

Les patients dans la catégorie « pas d'ischémie » (0-1 segment avec ischémie réversible) ont notamment été exclus de l'analyse d'efficacité.

La population évaluable pour l'analyse principale de l'efficacité a compris 1 871 patients, dont 1 240 patients ayant reçu le régadénoson et 631 ayant reçu l'adénosine.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et pathologiques ont été homogènes dans les groupes de traitement.

Les patients ont été majoritairement des hommes (69% ; 1294/1871), de type caucasien (75% ; 1407/1871). L'âge médian à l'inclusion était de 66 ans (26-93 ans).

Les antécédents cardiovasculaires les plus fréquemment rapportés à l'inclusion ont été : maladie coronarienne (77% ; 1441/1871), hypertension (81% ; 1514/1871), pontage aorto-coronarien (PAC), angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP), ou l'implantation de stent (51%, 950/1871), angor (63%, 1176/1871), antécédents d'infarctus du myocarde (41%, 764/1871) ou d'arythmie (33%, 607/1871). De plus, 32% (607/1871) des patients avaient un diabète, et 69% (1287/1871) une insuffisance cardiaque.

Tableau 3 : Etudes CVT 5131 et CVT 5132 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Regadénoson n= 1 240	Adénosine n= 631	Tous n= 1 871
Age, médiane (intervalle)	66 (27-93)	65 (26-91)	66 (26-93)
Hommes, n (%)	864 (70%)	430 (68%)	1 294 (69%)
Caucasiens, n (%)	935 (75%)	472 (75%)	1 407 (75%)
Poids, médiane kg, (intervalle)	82 (42-161)	83 (44-147)	82 (42-161)
IMC, médiane kg/m ² , (intervalle)	29 (16-57)	28 (18-59)	29 (16-59)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 35%, n (%)	1 084 (87%)	553 (88%)	1 637 (87%)
<i>Antécédents cardiovasculaires, n (%)</i>			
Maladie coronarienne	966 (78%)	475 (75%)	1 441 (77%)
Hypertension	1 012 (82%)	502 (80%)	1 514 (81%)
Angor	789 (64%)	387 (61%)	1 176 (63%)
Pontage aorto-coronarien, angioplastie coronaire transluminale percutanée, implantation de stent	627 (51%)	323 (51%)	950 (51%)
Infarctus du myocarde	494 (40%)	270 (43%)	764 (41%)
Arythmie	418 (34%)	204 (32%)	662 (33%)
Diabète	394 (32%)	213 (34%)	607 (32%)
Insuffisance coronarienne	226 (18%)	109 (17%)	335 (18%)

Résultats

Taux de correspondance des images

Lors des études CVT 5131 et CVT 5132, les taux de correspondance (Tableau 4) ont été respectivement de:

- 62% pour le bras régadénoson et 61% pour le bras adénosine dans l'étude CVT 5131,
- 63% pour le bras régadénoson et 64% pour le bras adénosine dans l'étude CVT 5132.

La différence des taux de correspondance (régadénoson – adénosine) a été de :

- 1±4% (IC95% : [-7,5 ; 9,2]) dans l'étude CVT 5131,
- -1± 5% (IC95% : [-11,2 ; 8,7]) dans l'étude CVT 5132.

Tableau 4 : Etudes CVT 5131 et CVT 5132 – Taux de correspondance

	CVT5131 n = 1 113	CVT5132 n = 758	Etudes combinées n = 1 871
Taux de correspondance adénosine – adénosine (± ET), nombre de patients (n)	61 ± 3% (372)	64 ± 4 % (259)	62 ± 3% (631)
Taux de correspondance adénosine – régadénoson (± ET), nombre de patients (n)	62 ± 2% (741)	63 ± 3% (499)	63 ± 2% (1 240)
Différence entre les taux (régadénoson – adénosine) (± ET) Intervalle de confiance à 95%	1 ± 4% (-7,5 ; 9,2%)	-1 ± 5% (-11,2 ; 8,7%)	0 ± 3% (-6,2 ; 6,8%)

Pour les deux études, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence du taux de correspondance entre les deux traitements (bras régadénoson – bras adénosine) a été supérieure à la limite prédéfinie de -13,3% ; le régadénoson a donc été non-inférieur à l'adénosine en termes de correspondances des images pour l'évaluation de l'étendue des anomalies de perfusion myocardique réversibles.

L'analyse combinée pour les deux études a rapporté un taux de correspondance de :

- 63 ± 2% dans le bras régadénoson (n=1240 patients)
- 62 ± 3% dans le bras adénosine (n=631 patients).

La différence des taux de correspondance (bras régadénoson – bras adénosine) a été de 0±3% (IC95% : [-6,2 ; 6,8%] ; soit une borne inférieure également supérieure au seuil prédéfini pour la conclusion de la non-infériorité).

Conclusion sur l'efficacité

L'efficacité du régadénoson repose sur deux études de phase III (CVT5131 et CVT6132). Ces 2 études aux méthodologies comparables versus adénosine ont mis en évidence que le taux de correspondance des images de scintigraphie de perfusion myocardique a été non inférieur avec le régadénoson par rapport à l'adénosine. L'analyse groupée des résultats est concordante avec les résultats de chacune de ces études.

08.2 Tolérance

Tests hiérarchiques de tolérance

Lors des études de phase III, la tolérance du régadénoson a été comparée à celle de l'adénosine. Pour les deux études, des critères d'évaluation de tolérance pré-spécifiés ont été testés selon un ordre hiérarchique, avec une significativité de 5%.

Lors des deux études CVT 5131 et CVT 5132, le critère d'évaluation principal de l'efficacité diagnostique a été atteint (non-infériorité du régadénoson *versus* l'adénosine en termes de taux de correspondance des images). Ce résultat a permis la conduite de la séquence des tests hiérarchiques pour la comparaison de la tolérance.

Les résultats de tolérance des deux études sont les présentés ci-dessous. L'incidence et la sévérité associée des événements combinés « *rougeur cutanée, douleur thoracique et dyspnée* » survenant dans les 30 minutes après l'administration de l'agent de stress a été significativement inférieure pour les patients traités par régadénoson *versus* ceux ayant reçu l'adénosine (selon les études, p<0,001 et p=0,013) (étape 1).

Tableau 5 : Etude CVT 5131 et CVT 5132 - Tests hiérarchiques de tolérance – étape 1

Etape 1 : Comparaison du score cumulé des EI « rougeur cutanée, douleur thoracique et dyspnée »			
CVT 5131		CVT 5132	
Régadénoson (n=820)	Adénosine (n=411)	Régadénoson (n=517)	Adénosine (n=267)
0,9 ± 0,03	1,3 ± 0,06	0,9 ± 0,05	1,1 ± 0,08
p<0,001		p=0,013	

Pour chaque étude la différence entre les deux groupes a été obtenue de manière statistiquement significative ; ceci a permis la poursuite du test en étape 2.

L'incidence des événements « rougeur cutanée », « douleur thoracique », et « douleurs de la gorge du cou ou de la mâchoire » survenant dans les 30 minutes après l'administration de l'agent de stress a été significativement inférieure avec le régadénoson versus l'adénosine (étape 2) ;

L'incidence de l'événement « céphalées » survenant dans les 30 minutes après l'administration de l'agent de stress a été significativement supérieure dans le groupe régadénoson à celle dans le groupe adénosine (étape 2).

Tableau 6 : Etude CVT 5131 et CVT 5132 - Tests hiérarchiques de tolérance – étape 2

Etape 2 : Comparaison de l'incidence de symptômes prédéfinis, survenant dans les 30 minutes après le début de la perfusion.				
Symptômes	CVT 5131		CVT 5132	
	Régadénoson (n=820)	Adénosine (n=411)	Régadénoson (n=517)	Adénosine (n=267)
Rougeur cutanée	21,7%	34,5%	20,1%	29,2%
	p<0,001		p=0,027	
Douleur thoracique	28,5%	43,6%	26,3%	35,2%
	p<0,001		p=0,036	
Dyspnée	29,3%	30,4%	24,8%	18,4%
	NS		NS	
Douleur de la gorge, du cou ou de la mâchoire	7,3%	13,1%	6,0%	11,6%
	p=0,006		p=0,031	
Céphalées	23,3%	16,1%	27,7%	15,4%
	p=0,013		p<0,001	
Gêne gastro-intestinale	20,5%	16,1%	19,1%	10,9%
	NS		p=0,017	
Etourdissements/ Vertiges	8,2%	8,0%	6,0%	3,4%
	NS		NS	

L'observation d'au moins une valeur de p< 0,05 au cours de l'étape 2 a permis la poursuite du test statistique hiérarchique en étape 3.

Tableau 7 : Etude CVT 5131 et CVT 5132 - Tests hiérarchiques de tolérance – étape 3

Etape 3 : Comparaison du pourcentage de patients avec une diminution de la PAS >25 mm Hg par rapport à l'inclusion.			
CVT 5131		CVT 5132	
Régadénoson (n=820)	Adénosine (n=411)	Régadénoson (n=517)	Adénosine (n=267)
17%	20%	13%	14%
NS		NS	

La proportion de patients avec une diminution de la pression artérielle systolique (PAS) > 25 mmHg par rapport à l'inclusion n'a pas été différente entre les deux groupes.

En conséquence, la séquence des tests hiérarchiques a été stoppée ; les résultats obtenus à la suite pour les étapes 4 à 7 sont non démonstratifs et ne sont donc pas présentés.

Profil général de tolérance

Dans les études CVT 5131 et CVT5132, 2 018 patients ont été randomisés et ont reçu une seconde administration soit de régadénoson soit d'adénosine durant la phase randomisée, dont 3 patients (2 dans le bras régadénoson et 1 dans le bras adénosine) qui sont prématurément sortis de l'étude en raisons d'erreurs ou de difficultés de perfusion et pour lesquels aucune donnée de tolérance n'a été rapportée.

Parmi les 2015 patients avec des données de tolérance, 1628 (81%) patients ont eu au moins un effet indésirable (EI) dont : 1 063 patients (80%) dans le groupe régadénoson et 565 patients dans le bras adénosine (Tableau 8). La proportion de patients avec des EI liés au traitement ou avec des EI nécessitant un traitement a été comparable entre les deux bras (respectivement 77% et 9% dans le bras régadénoson et 82% et 8% dans le bras adénosine).

Deux patients sont sortis prématurément de l'étude dans le bras régadénoson ; aucun patient dans le bras adénosine.

La proportion de patients avec des événements indésirables graves (EIG) a été de 1% (16/1337) dans le groupe régadénoson *versus* 2% (15/678) dans le groupe adénosine.

Tableau 8 : Etudes CVT5131 et 5132 – Résumé des événements indésirables

	Régadénoson n= 1 337	Adénosine n= 678	Tous n= 2 015
Nombre de patients avec événements indésirables	1 063 (80%)	565 (83%)	1 628 (81%)
Nombre de patients avec événements indésirables en lien avec le traitement	1 032 (77%)	553 (82%)	1 585 (79%)
Nombre de patients avec événements indésirables nécessitant un traitement	126 (9%)	51 (8%)	177 (9%)
Nombre de patients prématurément sortis de l'étude pour cause d'événements indésirables	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Nombre de patients avec événements indésirables graves	16 (1%)	15 (2%)	31 (2%)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement (incidence ≥5%) sont présentés dans le Tableau 9 selon la classification System Organ Class (SOC) et les termes MedDRA. Les EI les plus fréquemment observés ont été, dans le bras régadénoson *versus* adénosine :

- dyspnée : 28% (369/1337) *versus* 26% (173/678) ;
- céphalées : 26% (342/1337) *versus* 17% (113/678) ;
- rash : 16% (215/1337) *versus* 25% (167/678) ;
- gêne thoracique : 13% (168/1337) *versus* 18% (119/678).

Tableau 9 : Etudes CVT 5131 et 5132 : Types d'événements indésirables (fréquence ≥ 5%)

	Régadénoson n = 1 337	Adénosine n = 678
Tous les patients	1 063 (80%)	565 (83%)
<i>Troubles du système nerveux</i>		
Céphalées	342 (26%)	113 (17%)
Vertiges	106 (8%)	46 (7%)
Dysgueusie	71 (5%)	45 (7%)
<i>Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux</i>		
Dyspnée	369 (28%)	173 (26%)
<i>Troubles vasculaires</i>		
Rougeur cutanée	215 (16%)	167 (25%)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Gêne thoracique	168 (13%)	119 (18%)
Douleur thoracique	96 (7%)	69 (10%)
Sensation de chaleur	70 (5%)	54 (8%)
<i>Troubles cardiaques</i>		
Angine de poitrine	130 (10%)	99 (15%)
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>		
Nausées	86 (6%)	42 (6%)
Gêne abdominale	70 (5%)	14 (2%)
<i>Investigations</i>		
Modification du segment ST sur l'ECG	67 (5%)	45 (7%)

Décès

Cinq décès sont survenus au cours des deux études de phase III (aucun autre décès n'a été rapporté durant les études réalisées auparavant), dont :

- deux décès dans le bras régadénoson (1 décès dans chacune des études) ;
- deux décès dans le bras adénosine (les deux lors de l'étude CVT5131), dont 1 patient lors de la phase randomisée (après avoir reçu la seconde administration d'adénosine) et 1 patient dans la phase initiale en ouvert (après administration de la dose initiale d'adénosine) ;
- un décès lors de l'étude CVT5131, chez un patient qui a reçu la dose initiale d'adénosine mais qui n'a pas achevé l'examen de stress initial.

Aucun de ces décès n'a été considéré comme étant lié au traitement d'étude.

Effets sur le rythme cardiaque

Lors des études CVT 5131 et CVT 5132, l'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque après administration de la dose de régadénoson ou d'adénosine a été de +21 (±12) battements par minute dans le bras régadénoson et de +15 (±11) battements par minute dans le bras adénosine.

Effets sur la pression sanguine

Par rapport à l'inclusion, les deux traitements ont été associés à une diminution de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD). Les variations ont été comparables pour les deux traitements sur ces 2 paramètres.

Les variations moyennes de la PAS et de la PAD ont été respectivement de :

- 3 et de -4 mm Hg dans le bras régadénoson,
- 7 et de -6 mm Hg dans le bras adénosine.

Données de pharmacovigilance

Depuis la première commercialisation du produit dans le monde en avril 2008, 4 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) sont disponibles. L'exposition cumulée au régadénoson est estimée à environ 9 400 000 patients depuis le début de la commercialisation.

Les 4 PSUR disponibles ont conduit à un ajout des événements « réactions d'hypersensibilité incluant : rash, urticaire, angio-œdème, anaphylaxie et/ou constriction de la gorge » et « allongement de l'intervalle QT » dans le RCP (avis du CHMP du 27 octobre 2011, en attente de la décision de la Commission Européenne).

Conclusion sur la tolérance

Au cours des 2 études de phase III, le score cumulé de survenue des symptômes « rougeurs cutanées, douleurs thoraciques et dyspnées » a été inférieur avec le régadénoson par rapport à celui observé avec l'adénosine ($1,3 \pm 0,05$). Les incidences des symptômes « rougeurs cutanées » (21% versus 34% dans une étude et 20% versus 30% dans la seconde), « douleurs thoraciques » (28% versus 43% et 26% versus 35%) et « douleurs dans la gorge, le cou ou la mâchoire » (7% versus 13% et 6% versus 12%) ont été réduits avec le régadénoson par rapport à l'adénosine.

En revanche, l'incidence des céphalées (23% versus 16% et 28% versus 15%) a été supérieure avec le régadénoson par rapport à l'adénosine.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été dyspnée (28%), céphalées (26%), rash (16%) et gêne thoracique (13%).

Lors des 2 études, le régadénoson a conduit à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de +21 battements par minute. Des modifications de la pression artérielle ont également été observés (-3 mm Hg pour la PAS et -4 mm Hg pour la PAD)

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du régadénoson repose sur deux études de phase III randomisées en double aveugle versus l'adénosine (comparateur pertinent) chez des patients pour lesquels une scintigraphie de perfusion myocardique avec un agent de stress pharmacologique était cliniquement indiquée. Ces études ont montré que le taux de correspondance des images de scintigraphie de perfusion myocardique a été non inférieur avec un stress pharmacologique induit avec le régadénoson par rapport à un stress induit par l'adénosine.

Parmi les événements indésirables rapportés au cours de ces 2 études, « rougeurs cutanées », « douleurs thoraciques » et « douleurs dans la gorge, le cou ou la mâchoire » ont été moins fréquentes avec le régadénoson qu'avec l'adénosine. En revanche, les céphalées ont été plus fréquentes avec le régadénoson qu'avec l'adénosine.

Comme l'adénosine, le régadénoson provoque une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (+21 battements par minute) et une baisse de la pression artérielle (-3 mm Hg pour la PAS et -4 mm Hg pour la PAD).

Il n'y a pas d'étude disponible ayant évalué l'impact de la différence de performance diagnostique apportée le régadénoson par rapport à la coronarographie.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les explorations fonctionnelles cardiovasculaires sont destinées à détecter une éventuelle ischémie myocardique, pouvant conduire à des complications et engager le pronostic vital des patients.

La HAS (note de cadrage d'évaluation de l'imagerie cardiaque non-invasive dans les coronaropathies) a précisé en 2009 que l'angiographie coronaire, la scintigraphie cardiaque et l'échocardiographie étaient les trois examens d'imagerie les plus couramment utilisés dans le cadre des coronaropathies.

La scintigraphie de perfusion myocardique est un des examens d'exploration de référence pour le diagnostic et le pronostic des coronaropathies⁷. Couplée au SPECT elle permet de poser un pronostic de la maladie coronarienne de manière plus performante que la seule évaluation fondée sur l'association de paramètres cliniques, biologiques, ECG et échographiques⁸.

Les performances diagnostiques et pronostiques de la scintigraphie de perfusion myocardique restent toutefois fortement dépendantes de la qualité de l'épreuve de provocation de l'ischémie. Ainsi, l'épreuve d'effort (ou « stress ») constitue le test de provocation ischémique de référence pour effectuer une scintigraphie de perfusion myocardique. Cependant, lorsque l'effort physique est contre-indiqué ou impossible pour le patient, ou lorsque l'effort physique n'est pas suffisant, l'épreuve d'effort physique peut être stimulée par l'administration d'un agent de stress pharmacologique⁹.

Les agents de stress pharmacologiques les plus couramment utilisés dans le cadre d'une scintigraphie de perfusion myocardique sont l'adénosine (ADENOSCAN) et le dipyridamole (PERSANTINE), ou en cas de contre-indication à ces produits la dobutamine.

Le régadénoson est un nouvel agent de stress pharmacologique permettant de réaliser lors d'une scintigraphie de perfusion myocardique une exploration de la vascularisation coronaire chez les adultes ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate.

⁷ Marcassa C, Bax J J, Bengel F, Hesse B, Petersen C L et al. Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J* 2008; 29: 557-563.

⁸ Gimelli et al. Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease. *J Nucl Med* 2009; 50: 546-553.

⁹ Marinque A et al. Recommandations de la SFC. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95: 850-874.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission conclut :

010.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité de l'affection est défini selon les résultats de l'exploration. Les explorations fonctionnelles cardiovasculaires sont destinées à détecter une éventuelle ischémie myocardique, pouvant conduire à des complications et engager le pronostic vital des patients.

► RAPISCAN est un médicament à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'indication de l'AMM est moyen.

► Il existe des alternatives diagnostiques (adénosine, dipyridamole).

► RAPISCAN est, comme l'adénosine ou le dipyridamole, un médicament de première intention chez les patients ne pouvant pas fournir un effort physique adéquat.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de données concernant l'apport diagnostique de RAPISCAN par rapport aux alternatives disponibles, son impact sur la santé des patients nécessitant des examens diagnostiques avec une utilisation d'un agent de stress pharmacologique n'est pas quantifiable.

Compte tenu de la disponibilité d'alternatives diagnostiques, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans son indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RAPISCAN est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

RAPISCAN en tant qu'agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez des patients atteints d'une coronaropathie ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).

010.3 Population cible

La population cible de Rapiscan correspond aux patients adultes ayant une scintigraphie de perfusion myocardique et ne pouvant pas effectuer une épreuve d'effort adéquate.

En France, 220 000¹⁰ à 254 000¹¹ examens de scintigraphie de perfusion myocardique sont pratiqués par an. Entre 46%¹⁰ et 57%¹¹ de ces scintigraphies seraient réalisées avec l'injection d'un agent de stress pharmacologique.

¹⁰ Beaulieu JL, Moundler O. Activité des services de médecine nucléaire face aux grands enjeux de santé publique en France. Médecine nucléaire 2008; 38: 620-622.

¹¹ Reyes E, Wiener S, Underwood SR; European Council of Nuclear Cardiology. Myocardial perfusion scintigraphy in Europe 2007: a survey of the European Council of Nuclear Cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 ;39 :160-164.

Sur ces bases, la population cible de RAPISCAN serait comprise entre **101 200** et **144 780** patients.