

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2011

ADREVIEW (¹²³I), solution injectable
1 flacon en verre de 74MBq/ml (CIP : 564 459-3)

Laboratoire GE HEALTHCARE S.A

iobenguane (sulfate d')

Code ATC : V09IX01 (Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique)

Liste I – 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 de la Santé publique

Date de l'AMM (procédure nationale) : 22 février 2005 ; Rectificatif : 04 janvier 2010

Motif de la demande : Inscription collectivités dans l'ajout à l'indication cardiologique (l'appréciation de l'innervation sympathique du myocarde) :

« en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque symptomatique, des événements arythmiques potentiellement mortels, ou du décès d'origine cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques en classe II ou III de la classification NYHA¹ et en dysfonctionnement ventriculaire gauche. »

¹ NYHA : New York Heart Association

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

iobenguane (sulfate d')

1.2. Indications

« Oncologie :

- Scintigraphie des tumeurs des tissus dérivés de la crête neurale embryonnaire, telles que les phéochromocytomes, les paragangliomes, les chémodectomes et les neurogangliomes
- Détection, classification et suivi après traitement des neuroblastomes
- Evaluation de la captation de l'iobenguane lorsqu'une utilisation thérapeutique est envisagée
- Recherche d'une hyperplasie médullosurrénalienne

Cardiologie (appréciation de l'innervation sympathique du myocarde) :

- Adultes : ADREVIEW est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour l'appréciation de l'innervation sympathique du myocarde **en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque symptomatique, des événements arythmiques potentiellement mortels, ou du décès d'origine cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques en classe II ou III de la classification NYHA et en dysfonctionnement ventriculaire gauche.** »

en gras, l'ajout à l'indication cardiologique préexistante (appréciation de l'innervation sympathique du myocarde).

1.3. Posologie

« Cardiologie :

Chez l'adulte, l'activité recommandée pour l'innervation sympathique du myocarde est de 200 à 400 MBq.

Chez la personne âgée, il n'y a pas lieu d'adapter l'activité administrée. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

V :	Divers
V09 :	Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
V09I :	Détection d'une tumeur
V09IX :	Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour la détection d'une tumeur
V09IX01 :	¹²³ I-iode iobenguane

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

- Trousse pour la préparation de la solution injectable d'iobenguane [123 I]. [Référence : IK-4]
- IOBENGUANE (123 I) POUR DIAGNOSTIC, MALLINCKRODT France, solution injectable

Pour ces deux médicaments, l'indication en cardiologie est :
« Appréciation de l'innervation sympathique du myocarde »

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé une étude, ADMIRE HF (*Adreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*).

3.1. Valeur diagnostique, pronostique

Etude ADMIRE HF^{2,3}

Objectif : Démontrer la valeur pronostique du rapport cœur/médiastin (C/M) par scintigraphie avec Adreview¹²³I en définissant la valeur seuil à 1,60 sur les images planaires réalisées à 4 heures après l'injection du produit pour identifier les patients insuffisants cardiaques les plus à risque d'avoir un événement cardiaque. Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer la performance diagnostique de l'iobenguane.

Méthodologie :

ADMIRE HF est une étude de phase III prospective, non comparative réalisée sur une cohorte de 985 patients insuffisants cardiaques (et 110 témoins) inclus entre juillet 2005 et février 2008 et suivis pendant deux ans. C'est une étude pronostique qui regroupe les résultats de deux études identiques prospectives, contrôlées, ouvertes, de phase III, MBG311 et MBG312.

Il n'est pas précisé dans le protocole si le regroupement de ces deux études était prévu a priori. Ces deux études ont été réalisées par le laboratoire sur la période 2005-2008. Dans chaque étude, un maximum de 587 patients (525 patients insuffisants cardiaques et 62 témoins) a été inclus.

- Principaux critères d'inclusion et de non inclusion :

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- âge ≥ 18 ans
- ne pas être une femme enceinte ou allaitante
- une insuffisance cardiaque de classes II et III NYHA due à une cardiomyopathie ischémique, diagnostiquée au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude ou due à une cardiomyopathie non ischémique, diagnostiquée au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude
- une FEVG $\leq 35\%$
- un traitement conforme aux recommandations.

Les principaux critères de non inclusion ont été :

- un pacemaker au niveau du ventricule
- un antécédent de défibrillation pour traiter un événement ventriculaire antérieur de type arythmique
- une revascularisation cardiaque
- un défibrillateur implantable (ICD) ou un infarctus du myocarde dans les 30 jours
- une hypertension mal contrôlée
- un taux de créatinine sérique supérieure à 3,0 mg/dl (265 $\mu\text{mol/l}$)

² Arnold F. Jacobson, Roxy Senior, Manuel D. Cerqueira, Nathan D. Wong, Gregory S. Thomas, Victor A. Lopez, Denis Agostini, Fred Weiland, Harish Chandna, Jagat Narula, and ADMIRE-HF* Investigators. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac. Events in Heart Failure: Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study J Am Coll Cardiol published online Feb 24, 2010; doi:10.1016/j.jacc.2010.01.014

³ Arnold F. Jacobson, John Lombard, Gopa Banerjee, Paolo G. Giamici. ¹²³I-mIBG Scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: Design of two prospective multicenter international trials. J Nucl Card 2009 Feb; 16. http://www.onlinejnc.com/journal/12350/16/1/9008_10.1007_s12350-008-9008-2/0/123I-mIBG_Scintigraphy_to_predict_risk_for_adverse_cardiac_outcomes_in_heart_failure_patients_Design_of_two_prospective_multicenter_internat.html

- Critères de jugement :

Le critère de jugement principal a été la corrélation entre le rapport C/M et le temps jusqu'à la survenue d'un premier événement cardiaque majeur (ECM) soit :

- une progression de l'insuffisance cardiaque évaluée par le passage de classe II en III ou IV de la classification NYHA ou le passage III en IV
- la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire potentiellement létal
- la survenue d'un décès d'origine cardiaque.

Dans une première analyse, les sujets ont été classés a priori en deux groupes : rapport C/M <1,60 ou rapport C/M ≥1,60.

Le choix de ce seuil a été fondé sur des données publiées^{4,5,6,7}. Dans une seconde analyse, le rapport C/M a été étudié en tant que variable continue.

Par ailleurs, une analyse multivariée (analyse de Cox) a permis de comparer le rapport C/M aux autres critères pronostiques utilisés en pratique : la FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) et le BNP (peptide natriurétique de type B).

Des analyses de survie de Kaplan-Meier ont été réalisées pour les critères principaux et secondaires.

- Déroulement de l'étude :

ADMIRE HF a été réalisée selon un protocole d'analyse d'images standardisé (selon l'American College of Cardiology/American Heart Association/Society of Nuclear Medicine): Les images SPECT et planaires ont été adressées à un laboratoire indépendant pour analyse.

Des techniciens expérimentés en médecine nucléaire ont traité toutes les images planaires pour déterminer le ratio C/M en utilisant une procédure spécifique.

Les images SPECT et planaires ont été ensuite lues par trois experts indépendants en cardiologie nucléaire ne connaissant pas les données cliniques des patients. Ils les ont interprétées en aveugle.

Pour chaque image planaire, le lecteur a examiné les régions d'intérêt et le rapport C/M correspondant définis par un technicien puis il a déterminé si les valeurs reflétaient son interprétation visuelle. Si ce n'était pas le cas, le lecteur demandait au technicien d'effectuer les modifications, de déterminer un nouveau rapport C/M pour le patient.

Pour les images SPECT, les standards^{8,9} de la société Américaine de cardiologie nucléaire ont été pris en compte pour interpréter les images.

⁴ Merlet P, Benvenuti C, Moyse D, et al. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. J Nucl Med 1999; 40: 917–23.

⁵ Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. J Nucl Med 2001;42:1757– 67.

⁶ Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. J Am Coll Cardiol 1999; 33:759–66.

⁷ Nakata T, Miyamoto K, Doi A, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. J Nucl Cardiol 1998; 5: 579 –90.

⁸ Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, 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; 105:539-42.

⁹ Port SC, editor. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, Part 2. J Nucl Cardiol 1999;6 :G49-84.

Résultats :

L'intérêt du sulfate d'ibenguane a été évalué sur 961 patients insuffisants cardiaques. En effet, parmi les 985 patients auxquels a été administré le produit, 24 n'ont pu être analysés principalement pour des raisons de violation du protocole.

En moyenne, les patients inclus étaient âgés de 62 ans, avaient une FEVG de 27% et ont été suivis pendant 17 mois.

- Critère principal de jugement :

Pendant les 2 ans de l'étude, 237 (25%) premiers événements cardiaques ont été observés (tableau 1). Cinquante deux sujets ont eu un second événement cardiaque, ce qui porte à 289 le nombre de patients ayant eu un premier ou un deuxième événement cardiaque.

Au total, 293 événements cardiaques ont été observés (tableau 2).

Tableau 1 : la survenue des événements d'un premier ECM

	Nombre de sujets (%)			Total
	Progression de l'insuffisance cardiaque	Troubles du rythme	Décès d'origine cardiaque	
1 ^{er} événement	163 (69%)	50 (21%)	24 (10%)	237

Tableau 2 : le nombre total d'événements survenus

	Nombre de sujets (%)			Total
	Progression de l'insuffisance cardiaque	Troubles du rythme	Décès d'origine cardiaque	
total événements	176 (60%)	64 (22%)	53 (18%)	293

Analyses principales :

- Seuil C/M < 1,60 ou ≥ 1,60

Le risque relatif de développer un ECM dans le groupe ayant un rapport C/M ≥ 1,60 a été de 0,40 (97,5% IC, [0,25 ; 0,64], $p < 0,001$). Le taux d'ECM à 2 ans dans le groupe C/M ≥ 1,60 a été de 15% et de 38% dans le groupe C/M < 1,60 ($p < 0,0001$).

Analyses en sous groupes :

Les patients à plus faible risque de survenue de l'un des trois ECM (progression de l'insuffisance cardiaque, trouble du rythme ou décès d'origine cardiaque) sont les patients ayant un rapport C/M le plus élevé :

- progression de l'insuffisance cardiaque : 0,49 ($p = 0,002$)
- troubles du rythme : 0,37 ($p = 0,02$)
- décès d'origine cardiaque : 0,14 ($p = 0,006$)

Par ailleurs, les patients à risque de décès d'origine cardiaque et toutes causes sont ceux ayant un rapport C/M < 1,60. Pour ce groupe de patients, la probabilité de décès d'origine cardiaque a été de 11,2% ($p = 0,001$) et la probabilité de mortalité toute cause a été de 16,1% ($p < 0,001$) à 2 ans.

Dans le groupe ayant un rapport C/M ≥ 1,60, la probabilité de décès d'origine cardiaque a été de 1,8% ($p = 0,001$) et la probabilité de la mortalité toute cause de 3,0% ($p < 0,001$).

- C/M en tant que variable continue

Le rapport C/M, étudié en tant que variable continue, a permis de mettre en évidence un risque relatif de développer un ECM de 0,22 (97,5% IC, [0,10 ; 0,47], $p < 0,001$).

En considérant le rapport C/M comme variable continue, une diminution progressive des décès d'origine cardiaque et de la mortalité toute cause a été observée entre les valeurs de rapports C/M < 1,10 et $\geq 1,80$:

- Plus de 20% des décès d'origine cardiaque et de la mortalité toute cause ont été observés chez les patients ayant un rapport C/M < 1,10 ($p < 0,001$)
- Aucun décès d'origine cardiaque et de mortalité toute cause n'a été observé chez les patients ayant un rapport C/M $\geq 1,80$ ($p < 0,001$).

Analyses secondaires :

Le rapport C/M, la FEVG, la classification NYHA et le BNP ont été étudiés en tant que paramètres indépendants. Pour chacun d'entre eux, le risque de développer un ECM a été :

- Rapport C/M : 0,36 (95% IC, [0,17 ; 0,75], $p = 0,006$)
- FEVG : 0,95 (95% IC, [0,93 ; 0,97], $p < 0,001$)
- NYHA : 1,48 (95% IC, [1,08 ; 2,02], $p = 0,015$)
- BNP : 1,00 (95% IC, [1,00 ; 1,00], $p < 0,001$)

Des analyses multivariées ont comparé le caractère pronostique du rapport C/M par rapport à d'autres marqueurs : la FEVG et le BNP.

- BNP

La valeur médiane du BNP a été de 140ng/l sur 926 patients. Une corrélation négative statistiquement significative a été observée entre le BNP plasmatique et le rapport C/M (RR = -0,247, $p < 0,0001$).

Le taux d'événements cardiaques à 2 ans chez les sujets ayant un BNP > 140 ng/l a été de 42% pour le sous groupe ayant un rapport C/M < 1,60 et de 20,5% pour le sous groupe ayant un rapport C/M $\geq 1,60$ ($p = 0,003$). Il n'y a pas eu de décès d'origine cardiaque parmi les 57 patients ayant un BNP > 140 ng/l et un rapport C/M $\geq 1,60$ ($p = 0,011$). Il y a eu 42 décès cardiaques parmi les 406 patients ayant un BNP > 140 ng/l et un rapport C/M < 1,60 ($p = 0,011$).

- FEVG

La valeur médiane de la FEVG a été de 29% sur 961 patients. Une corrélation positive statistiquement significative a été observée entre la FEVG et le rapport C/M (RR = 0,184, $p < 0,0001$).

Toutefois, le rapport C/M a pu apporter des informations supplémentaires sur la classification des patients insuffisants cardiaques dans les deux sous groupes FEVG < 30% ou $\geq 30\%$.

Un taux d'événements cardiaques à 2 ans de 40,3% a été rapporté pour les patients ayant une FEVG < 30% ($p < 0,0001$). Ce taux a été de 17,6% pour les patients ayant une FEVG < 30% et un rapport C/M $\geq 1,60$ ($p = 0,0004$).

Il y a eu 2 décès cardiaques parmi les 81 patients (2,5%) ayant une FEVG < 30% et un rapport C/M $\geq 1,60$ ($p = 0,034$).

Il y a eu 39 décès cardiaques parmi les 409 patients (9,5%) ayant une FEVG < 30% et un rapport C/M < 1,60 ($p = 0,034$).

Il n'y a pas eu de décès cardiaque parmi les 120 patients ayant une FEVG $\geq 30\%$ et un rapport C/M $\geq 1,60$ ($p = 0,037$).

- Evénements arythmiques

Au total, 86 patients (9%) ont eu un événement arythmique non fatal ($n = 56$) ou une mort subite ($n = 23$). L'ensemble de ces événements arythmiques était plus fréquent chez les patients ayant un rapport C/M < 1,60 (10,4% versus 3,5% ; $p < 0,01$). La plus forte prévalence d'événements arythmiques a été observée pour le groupe de patients ayant un rapport C/M compris entre 1,30 et 1,39 (13,1%). Cinq événements arythmiques ont été observés chez les 191 patients ayant un rapport C/M > 1,60 (2,6%).

3.2. Tolérance

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSURs¹⁰ du 1^{er} septembre 2001 au 31 mai 2009) ont été prises en compte et ne modifient pas le profil de tolérance du médicament. Les effets indésirables observables après l'administration d'ADREVIEW sont : rougeur, urticaire, nausées, frissons et autres symptômes de réactions anaphylactiques.

« Si le produit est administré trop rapidement, on peut observer des palpitations, une dyspnée, des bouffées de chaleur, une hypertension transitoire et des crampes abdominales, pendant ou immédiatement après l'injection. Ces symptômes disparaissent dans l'heure qui suit leur apparition.

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique escomptée. L'exposition aux radiations ionisantes peut théoriquement induire des cancers et/ou des anomalies héréditaires. Dans le cas d'examen de médecine nucléaire à visée diagnostique, il est généralement considéré que la fréquence de ces risques est négligeable du fait des faibles doses de radiations délivrées ». (Source : RCP)

3.3. Conclusion

ADMIRE HF est une étude prospective réalisée sur une cohorte de 985 patients insuffisants cardiaques inclus entre juillet 2005 et février 2008 et suivis pendant deux ans. Son objectif a été de démontrer la valeur pronostique du rapport cœur/médiastin (C/M) par scintigraphie avec Adreview¹²³I pour identifier les patients insuffisants cardiaques les plus à risque d'avoir un événement cardiaque majeur (ECM), la valeur seuil étant définie à 1,60 sur les images planaires réalisées à 4 heures après l'injection du produit

A 2 ans, le risque relatif d'avoir un ECM dans le groupe ayant un rapport C/M $\geq 1,60$ a été de 0,40 (97,5% IC, [0,25 ; 0,64], $p < 0,001$). Le taux d'ECM à 2 ans dans le groupe C/M $\geq 1,60$ a été de 15% et de 38% dans le groupe C/M $< 1,60$ ($p < 0,0001$). La corrélation est négative entre la concentration plasmatique du peptide natriurétique de type B (BNP) et le rapport C/M (RR = -0,247, $p < 0,0001$) et positive entre la FEVG et le rapport C/M (RR = 0,184, $p < 0,0001$).

Cette étude pose les problèmes suivants:

- choix des patients inclus. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque systolique symptomatique repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique (classification de la New York Heart Association, NYHA) et la mesure de la fraction d'éjection (FEVG $< 45\%$)¹¹. Dans cette étude, seuls des patients dont la FEVG $\leq 35\%$ ont été inclus. Ce point pose des problèmes de transposabilité des résultats à la pratique courante. De plus il n'a pas été possible de stratifier de manière fiable les patients selon la sévérité de leur insuffisance cardiaque. Or dans un contexte d'utilisation réelle de ce produit, les patients les moins sévères vont être ceux chez qui la recherche de facteurs pronostiques va être la plus importante.

¹⁰ PSUR : Periodic Safety Update Report

¹¹ HAS Guide ALD – Insuffisance cardiaque systolique symptomatique chronique – actualisation novembre 2010

- choix des événements du critère de jugement principal. En effet, l'aggravation du stade de la NYHA, est d'évaluation très subjective et donc inadaptée à la mesure d'un critère pronostique, a fortiori dans une étude non comparative et donc ouverte. Les résultats concernant ce critère pose d'autant plus de problème que les malades non ischémiques de l'étude font plus d'ECM que les malades ischémiques ce qui est contraire à ce qui est observé en pratique ; ce résultat pourrait s'expliquer par le caractère subjectif de l'aggravation du stade de la NYHA et/ou par la sélection d'une population moins sévère de patients ischémiques.
- absence d'étude du pic de VO_2 ¹², en tant que facteur pronostique.
- choix de la valeur seuil du BNP à 140 ng/l pour l'évaluation du BNP en tant que facteur pronostique est discutable car il est plus élevé que celui habituellement retenu (100 ng/l selon les experts).
- absence de comparaison à un autre radiomarqueur qui empêche de conclure sur la valeur pronostique relative de cette spécialité.

Il est à noter que le principal auteur de cette étude est un agent du laboratoire.

¹² Par définition, la mesure de la VO_2 max permet d'évaluer, dans l'intolérance à l'effort, ce qui revient à un défaut de transport de l' O_2 (débit cardiaque) et ce qui revient à un défaut d'utilisation périphérique de l' O_2 . Le pic de VO_2 a une valeur pronostique, indépendante des paramètres hémodynamiques de repos.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

ADREVIEW est un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique utilisé notamment dans la scintigraphie myocardique.

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

Dans l'appréciation de l'innervation sympathique du myocarde, en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque symptomatique, des événements arythmiques potentiellement mortels, ou du décès d'origine cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques en classe II ou III de la classification NYHA (New York Heart Association) et en dysfonctionnement ventriculaire gauche, la scintigraphie est utilisée en 3^{ème} intention, après l'échocardiographie et le dosage du BNP.

La scintigraphie est un examen irradiant.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi dans l'indication examinée.

Intérêt de santé publique : au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ADREVIEW dans cette indication.

Il existe des alternatives médicamenteuses : la trousse pour la préparation de la solution injectable d'io Benguane [123 I] et IOBENGUANE (123 I) POUR DIAGNOSTIC, MALLINCKRODT France, solution injectable. Ces deux médicaments sont indiqués dans l'appréciation de l'innervation sympathique du myocarde.

Devant des données insuffisantes dans l'analyse de la valeur pronostique de l'io Benguane, en tant que radiopharmaceutique dans la scintigraphie à l'io Benguane, dans l'issue d'une insuffisance cardiaque en termes de complications cardiovasculaires majeures, et en l'absence d'information sur ses performances au regard des alternatives diagnostiques disponibles, le service médical rendu par ADREVIEW dans son extension d'indication est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque symptomatique, des événements arythmiques potentiellement mortels, ou du décès d'origine cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques en classe II ou III de la classification NYHA et en dysfonctionnement ventriculaire gauche ».