

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AMYVID (florbétapir), produit diagnostique pour le système nerveux central

Avis défavorable au remboursement en l'absence de place dans la stratégie diagnostique des démences

L'essentiel

- ▶ AMYVID a l'AMM en imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques bêta-amyloïdes dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déficience cognitive.
- ▶ Une densité de plaques amyloïdes très faible à nulle rend peu probable le diagnostic de maladie d'Alzheimer.
- ▶ AMYVID n'a pas de place en tant que test diagnostique de la déficience cognitive, en raison de l'inadéquation des données déposées pour valider ses performances diagnostiques.

Stratégie diagnostique

- L'objectif de la prise en charge de la MA est de gérer les symptômes de la maladie, d'améliorer la qualité de vie des patients et des aidants, de retarder l'entrée en institution, de réduire la morbi-mortalité.
- L'évaluation initiale comprend un entretien, un examen clinique (troubles de l'humeur et du comportement), une évaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne (échelle IADL) et une évaluation cognitive globale standardisée à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE). En présence d'un trouble cognitif avéré, une IRM (ou une tomodensitométrie) cérébrale est recommandée.
 - Si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne sont normales et qu'il n'y a pas de troubles de l'humeur ou du comportement, une nouvelle évaluation cognitive 6 à 12 mois plus tard est proposée.
 - Si l'évaluation initiale est en faveur d'un déclin cognitif, un avis spécialisé sera recherché.
- Dans des cas difficiles ou atypiques, une analyse du LCR (cellules, glucose, protéines, protéines Aβ42 et TAU [*Tubulin Associated Unit*], électrophorèse des protéines), une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) voire par tomographie à émission de positons (TEP), une scintigraphie cérébrale avec l'ioflupane [¹²³I] (DATscan®) peuvent permettre de distinguer MA d'un autre trouble cognitif.

Le diagnostic de certitude étant anatomo-pathologique, il ne peut être que probabiliste du vivant du patient.
- L'intérêt de tout nouvel examen diagnostique de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences est à mettre en perspective avec les modalités thérapeutiques, médicamenteuses ou non, actuellement très limitées.
- **Place de la spécialité dans la stratégie diagnostique**

L'imagerie TEP-florbétapir négative est susceptible d'infirmar le diagnostic de MA, mais on dispose déjà de moyens diagnostiques permettant d'exclure ce diagnostic (en particulier la normalité conjointe dans le LCR des protéines bêta-amyloïdes, Tau, PTau), auxquels l'imagerie TEP-florbétapir ne s'est pas comparée.

Cette imagerie ne résout pas la question du seuil de densité en plaques amyloïdes pour orienter vers une MA et ne permet pas le diagnostic différentiel avec d'autres affections neurodégénératives (démence à corps de Lewy ou associée à la maladie de Parkinson).

AMYVID n'a donc pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une MA et pour d'autres causes de déficience cognitive.

Données cliniques

- Les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-florbétapir ont été évaluées sur des cohortes prospectives :
 - 29 patients, d'âge moyen 80 ans [55-103 ans], ayant une espérance de vie $\leq$ 6 mois en raison de leurs pathologies (cancer, insuffisance cardiaque, démence etc.) et ayant consenti à une autopsie (cohorte « autopsie »), dont 13 avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer, 5 un autre type de démence, 2 des troubles cognitifs légers et 9 aucun trouble cognitif ni de démence.
 - 47 sujets témoins non porteurs de l'allèle ApoE ϵ 4, d'âge moyen 26 ans [18-50 ans], sans troubles cognitifs ou neurologiques ni facteurs de risque connus de maladie d'Alzheimer, chez lesquels l'absence de plaques amyloïdes (A β -) a été présumée (cohorte « spécificité »).
 - Dans la cohorte « autopsie », la corrélation était positive entre les images TEP-florbétapir (médiane des scores obtenus par lecture semi-quantitative de 0 à 4) et la charge amyloïde corticale évaluée par immunohistochimie : coefficient de corrélation ρ de Spearman = 0,78 ($p < 0,0001$). Il en est de même au niveau des six régions corticales prédéfinies, avec des coefficients de corrélation compris entre 0,68 et 0,77 ($p < 0,0001$, IC 95 % : 0,42-0,88).
 - Dans la cohorte « spécificité », la totalité des 47 sujets a été considérée comme sans plaques amyloïdes (A β -) par la lecture visuelle binaire (IC 95 % : [91 - 100]).
- L'inclusion de patients supplémentaires dans la cohorte « autopsie » a permis de totaliser 59 patients, dont 30 avec un diagnostic de MA certaine, 9 une MA probable, 5 une MA possible et 15 pas de MA.

Chez ces 59 patients, pour la détection d'une MA probable ou certaine, l'imagerie TEP-florbétapir a une sensibilité de 92 % (78-98 %), une spécificité de 100 % (80-100), une précision de 95 % (85-99), une valeur prédictive négative de 87 % (65-97) et une valeur prédictive positive de 100 % (88-100).
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques ont été : céphalées (1 à 10 %), nausées (0,1 à 1 %), dysgueusie (0,1 à 1 %), prurit et urticaire (0,1 à 1 %), érythème au site d'injection (0,1 à 1 %), bouffées vasomotrices (0,1 à 1 %).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AMYVID 800 MBq/ml et AMYVID 1 900 MBq/ml, solution injectable, est insuffisant dans son indication pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

