

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
9 janvier 2019**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 octobre 2018  
a fait l'objet d'une audition le 9 janvier 2019.*

**florbétaben (<sup>18</sup>F)****NEURACEQ, 300 MBq/mL solution injectable****B/1 Flacon (CIP : 34009 586 825 2 0)**

Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL

Code ATC	<b>V09AX06 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. NEURACEQ est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (TEP), de la densité des plaques séniles β amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres causes de troubles cognitifs. NEURACEQ doit être utilisé en association avec une évaluation clinique. Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparées, infirmant ainsi le diagnostic de MA.[...] »</b>

***Avis défavorable à la prise en charge par la solidarité nationale  
dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>ISP</b>	NEURACEQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie diagnostique</b>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les performances diagnostiques de la TEP-florbétaben pour détecter la densité des plaques séniles <math>\beta</math> amyloïdes par rapport à l'histopathologie post mortem établie dans l'étude de phase III : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ la spécificité de 94,2% ; IC95% = [88,6 ; 99,8], mais avec un schéma d'étude qui a inclus des volontaires sains afin d'améliorer la valeur de spécificité, ce qui a pu sur-évaluer cette performance,</li> <li>○ la sensibilité de 77,4% ; IC95% = [65,4-89,4]) signant la persistance de faux négatifs alors que cette imagerie a pour objectif une identification des patients dont le diagnostic clinique n'est pas certain;</li> </ul> </li> <li>• l'inclusion, dans l'étude de phase III, de patients ayant un diagnostic déjà établi de maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy ou autre démence, âgé de 74 ans en moyenne, sans donnée sur des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical (à savoir les formes à début précoce, avant 65 ans, notamment formes atypiques avec atrophie focale et les formes rapidement évolutives)</li> <li>• l'absence de lien direct entre la densité de plaque amyloïde et le diagnostic formel de maladie d'Alzheimer, de sa gravité ou de son évolutivité, questionnant l'utilité clinique de ce test,</li> <li>• l'absence de comparaison directe de la TEP-florbétaben au dosage d'A<math>\beta</math>42 ou de protéines tau dans le LCR,</li> <li>• les études en cours sur la stratégie du diagnostic de la maladie d'Alzheimer,</li> </ul> <p>la Commission estime que la place dans la stratégie diagnostique de l'imagerie TEP après administration de NEURACEQ (18F-florbétaben) reste à définir, chez les patients adultes ayant un trouble cognitif, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de troubles cognitifs.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 20 février 2014 (procédure centralisée) Ce produit fait l'objet d'une surveillance renforcée. L'AMM est accompagnée d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS). Médicament radiopharmaceutique <sup>1</sup> .
Classification ATC	V Divers V09 Radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09A Système Nerveux Central V09AX Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique du système nerveux central V09AX06 Florbétaben ( <sup>18</sup> F)

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité NEURACEQ, 300 MBq/mL solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

NEURACEQ est un produit radiopharmaceutique composé de florbétaben (<sup>18</sup>F), indiqué pour estimer la densité des plaques  $\beta$ -amyloïdes par tomographie à émission de positons (TEP), chez les patients adultes ayant un trouble cognitif et qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déclin cognitif. Conformément à l'AMM, un résultat négatif à l'examen TEP-florbétaben (<sup>18</sup>F) reflète une densité très faible, voire nulle, de plaques amyloïdes, ce qui est incompatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer au moment de la réalisation de l'examen.

Un examen positif ne permet pas d'établir isolément un diagnostic puisque des plaques amyloïdes peuvent être présentes dans la substance grise de patients âgés asymptomatiques et de patients atteints d'autres démences neurodégénératives (démence à corps de Lewy, maladie de Parkinson).

Deux médicaments diagnostiques dans la détection des plaques  $\beta$ -amyloïdes - VIZAMYL (flutémétamol <sup>18</sup>F) et AMYVID (florbétapir <sup>18</sup>F) - ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale lors de leur évaluation par la Commission de Transparence<sup>2,3</sup>. Ont notamment été pris en compte dans ces conclusions :

- les performances diagnostiques mal établies avec des profils de patients étudiés ne correspondant pas entièrement à la population de l'AMM, posant des questions sur la transposabilité des données,
- le fait que l'imagerie ne permette pas d'affirmer seule un diagnostic ou de prédire l'évolutivité des troubles cognitifs,
- l'absence d'intérêt démontré par rapport aux outils diagnostiques déjà disponibles, en particulier dans les situations de diagnostic différentiel difficile,
- l'absence de place dans la stratégie diagnostique.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Avis de la commission de la Transparence de VIZAMYL du 22 mars 2017

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence d'AMYVID du 18 décembre 2013

L'utilisation de NEURACEQ est associée à l'acte de « Tomoscintigraphie cérébrale par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié », dont le code CCAM de cet acte est AQCL002.

## 03 INDICATION DIAGNOSTIQUE

---

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

NEURACEQ est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (TEP), de la densité des plaques séniles  $\beta$  amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres causes de troubles cognitifs. Neuraceq doit être utilisé en association avec une évaluation clinique.

Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparses, infirmant ainsi le diagnostic de MA. Pour les limites relatives à l'interprétation d'un examen positif, voir rubriques 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et 5.1. « Propriétés pharmacodynamiques » du Résumé des Caractéristiques du Produit.»

## 04 POSOLOGIE

---

« L'activité recommandée chez l'adulte est de 300 MBq de florbétaben (18F). La dose maximale à injecter est de 360 MBq et la dose injectée minimale ne doit pas être inférieure à 240 MBq. Le volume de Neuraceq à injecter peut varier de 0,5 à 10 ml de façon à délivrer l'activité cible de 300 MBq au moment de l'administration intraveineuse.

### Populations spéciales

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique*

L'activité à administrer doit être considérée avec attention, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Voir rubrique 4.4.

Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique du florbétaben (18F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Neuraceq dans la population pédiatrique. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

À ce jour, les données provenant d'études de cohorte permettent d'estimer qu'environ 900 000 personnes âgées de plus de 65 ans sont atteintes de maladie d'Alzheimer et autres démences en France<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. Eur J Epidemiol 2013; 28:493-502.

La maladie d'Alzheimer représente au moins les deux tiers des syndromes démentiels, les autres étiologies fréquentes sont la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence compliquant la maladie de Parkinson et la dégénérescence lobaire fronto-temporale<sup>5</sup>.

La maladie d'Alzheimer est définie par l'association d'un syndrome démentiel à la présence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique post mortem du cortex cérébral.

Les deux caractéristiques histologiques essentielles sont l'accumulation de plaques  $\beta$ -amyloïdes à l'extérieur des neurones (pathologie A $\beta$ ) et la formation, à l'intérieur des neurones, d'enchevêtrements d'une forme phosphorylée de la protéine Tau ou « dégénérescence neurofibrillaire » (pathologie Tau).

La dégénérescence neurofibrillaire n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et a été trouvée dans presque toutes les atteintes dégénératives du cerveau, ainsi que chez des sujets âgés sains, néanmoins, leur densité et leur localisation anatomiques sont des paramètres importants dans la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer<sup>6</sup>. Les plaques  $\beta$ -amyloïdes peuvent être classées en 2 groupes : « diffuses » et « neuritiques » (ou « séniles »).

La maladie d'Alzheimer commence bien avant le stade démentiel par l'apparition de troubles cognitifs diversement associés et éventuellement de troubles du comportement ou de la personnalité. L'évolution se fait sur plusieurs années avec l'apparition d'une dépendance, progressive avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, alimentation, déplacement) et sur l'entourage.

Dans plus de 95% des cas, les patients sont touchés par la forme tardive ou « sporadique » de la maladie d'Alzheimer, qui survient généralement après 65 ans<sup>7</sup> et qui se manifeste principalement par un syndrome amnésique, inaugural et prédominant. Dans 2 à 5% des cas, il s'agit d'une forme à début précoce de la maladie d'Alzheimer, débutant avant 65 ans. Cette forme présente une forte composante héréditaire (10% versus moins de 2% pour les formes à début tardif)<sup>8</sup>.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. Il se fonde tout d'abord sur la présence d'un trouble cognitif (par exemple syndrome amnésique de type hippocampique). La signature biologique dans le LCR (peptide amyloïde A $\beta$ 42 et protéines Tau) est surtout nécessaire dans les formes plus complexes de maladie d'Alzheimer<sup>9</sup>. En 2014, un consensus d'expert a proposé d'ajouter la visualisation de dépôts amyloïdes notamment par imagerie TEP<sup>10</sup>. Pour les cas dont le diagnostic est difficile, des consultations mémoires peuvent avoir lieu dans un des centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR).

Malgré les efforts qui ont été effectués au cours des plans maladies neurodégénératives successifs, il est considéré aujourd'hui que la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne sont pas diagnostiqués. Les raisons en sont multiples mais la plus importante pourrait être, d'après avis d'experts, un défaut de repérage dans la pratique de la médecine de premier recours (médecin généralistes).

Dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019, il est précisé « l'intérêt d'un diagnostic bien fait, y compris lorsqu'il n'existe pas de traitement, [pour adapter] le parcours de santé et les modalités d'accompagnement afin de préserver la qualité de vie du malade ».

Il existe donc un besoin médical à optimiser les techniques diagnostiques dans la maladie d'Alzheimer afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée.

---

<sup>5</sup> HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.

<sup>6</sup> Nelson PT, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71: 362-81.

<sup>7</sup> Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016; 15: 455-532.

<sup>8</sup> Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 664-70.

<sup>9</sup> Dubois B. The Emergence of a new conceptual framework for Alzheimer's disease. *J Azh Dis* 2018; 62:1059-66

<sup>10</sup> Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

#### Tomographie à émission de positons (TEP)

Les médicaments disposant d'une AMM pour l'imagerie TEP dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
AMYVID (florbétapir, <sup>18</sup> F) Lilly	Oui	Estimation de la densité des plaques séniles de $\beta$ -amyloïde dans le cerveau de patients adultes en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer	18/12/2013	Insuffisant	Sans objet	Non
VIZAMYL (flutémétamol, <sup>18</sup> F) GE Healthcare	Oui	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. VIZAMYL est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques $\beta$ -amyloïdes neuritiques dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer (MA) et pour d'autres causes de déficience cognitive. VIZAMYL doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique. Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer.	22/03/2017	Insuffisant	Sans objet	Non

\*classe pharmaco-thérapeutique

#### Scintigraphie

L'ioflupane (<sup>123</sup>I) (DATSCAN) possède une AMM dans la scintigraphie cérébrale pour le diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer. DATSCAN a un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie diagnostique comme aide au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer<sup>11</sup>. Le diagnostic avec DATSCAN étant plus spécifique que l'indication de NEURACEQ, DATSCAN n'est pas considéré comme faisant partie des comparateurs cliniquement pertinents de NEURACEQ.

<sup>11</sup> Avis de DATSCAN du 14 mars 2007

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux<sup>12</sup>

### Imagerie morphologique

Une IRM cérébrale est généralement réalisée lors du diagnostic, afin d'éliminer certains diagnostics différentiels (malignité, atteintes vasculaires...) et d'évaluer le degré d'atrophie corticale.

### Dosage des protéines TAU totales et phosphorylées ainsi que du peptide Aβ42 dans le LCR

Le dosage dans le LCR des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales, TAU phosphorylées et Aβ42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

### ► Conclusion

Bien que disposant d'une AMM, AMYVID et VIZAMYL ne sont pas considérés comme des comparateurs pertinents, prenant en compte leur absence de place dans la stratégie diagnostique et leur SMR insuffisant.

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont les comparateurs non médicamenteux : le dosage des biomarqueurs du LCR (protéines TAU totales et phosphorylées ainsi que le peptide Aβ42).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non	Population
Allemagne	Oui	Pas de restriction spécifiée.
Italie	Oui	Pas de restriction spécifiée.
Espagne	Oui	Pas de restriction spécifiée.
Royaume-Uni	Oui	
Autriche	Oui	Pas de restriction spécifiée.
République Tchèque	Oui	Troubles de type démentiels indéterminés.
Slovaquie	Oui	Troubles de type démentiels indéterminés.
Pologne	Oui	Troubles de type démentiels indéterminés ou atypiques par le début précoce des symptômes.
Belgique	Non	
Pays-Bas	Non	

NEURACEQ a l'AMM aux Etats-Unis.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase III en ouvert, non randomisée pour évaluer la sensibilité et la spécificité de l'imagerie de la TEP à NEURACEQ pour la détection des plaques β-amyloïdes par rapport à l'histopathologie post-mortem.
- une étude de phase IV évaluant l'impact sur le changement de diagnostic des résultats de la TEP à NEURACEQ.

<sup>12</sup> Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011. HAS.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Performances de détection des plaques $\beta$ amyloïdes par rapport à l'histopathologie post-mortem

Etude de phase III	
Objectif principal de l'étude	Evaluer la sensibilité et la spécificité de l'imagerie TEP-florbétaben ( $^{18}\text{F}$ ) à détecter la densité des plaques séniles corticales par rapport à l'histopathologie en post-mortem (standard de vérité).
Méthode	Etude en ouvert, non randomisée, multicentrique.
Population étudiée	<ul style="list-style-type: none"> <li>patients diagnostiqués pour Alzheimer ou démence à corps de Lewy, avec une forte probabilité d'avoir des plaques <math>\beta</math> amyloïdes. L'espérance de vie estimée de ces patients devait être courte, de préférence <math>\leq 3</math> ans.</li> <li>patients sans diagnostic de démence, avec une faible probabilité d'avoir des plaques <math>\beta</math> amyloïdes</li> <li>jeunes volontaires sains pour enrichir les mesures de spécificité</li> </ul>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>âge <math>\geq 21</math> ans.</li> <li>patients ayant consenti à faire don de leur cerveau pour autopsie en cas de décès.</li> <li>les patients ayant déjà participé à un précédent essai étudiant le florbétaben pouvaient être inclus dans cette étude. L'IRM et la TEP-florbétaben (<math>^{18}\text{F}</math>) n'avaient pas besoin d'être répétées si ces examens avaient été effectués dans les douze mois précédant l'inclusion.</li> </ul> <p>Les critères d'inclusion dans l'étude pour les 10 sujets constituant les contrôles négatifs étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>âge compris entre 21 et 40 ans.</li> <li>patients n'ayant aucun signe de déficit cognitif, avec un score de 0 au questionnaire d'évaluation clinique de la démence (CDR) et un score MMSE <math>\geq 28</math>.</li> <li>patients n'ayant aucun signe de déficit cognitif sur la base des résultats des tests neuropsychologiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer défini par le CERAD<sup>13</sup>.</li> <li>patients ayant une IRM cérébrale normale.</li> </ul>
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>maladie macrovasculaire cérébrale sévère ou tumeur cérébrale (métastase/tumeur primitive) confirmée par IRM.</li> <li>contre-indication à l'IRM (implants métalliques ou phobie) après évaluation par le radiologue.</li> <li>patients pour lesquels est planifiée une opération ou une autre intervention invasive dans les 7 jours qui suivent l'injection de florbétaben.</li> <li>allergie au florbétaben ou à un de ses composants.</li> <li>patients ayant reçu un agent de contraste radiologique ou un radio-pharmaceutique à visée diagnostique dans les 48 h, ou d'un radio-pharmaceutique à visée thérapeutique dans les 10 jours ayant précédé l'administration du florbétaben ou patients pour qui une administration de telles substances est prévue dans les 7 jours qui suivent l'injection de florbétaben.</li> <li>patients ayant déjà été inclus dans cette étude ou ayant déjà participé à une étude clinique portant sur un produit pharmaceutique expérimental dans les 30 jours avant l'inclusion.</li> <li>Instabilité cardiovasculaire nécessitant une surveillance en soins intensifs et/ou une intervention thérapeutique.</li> </ul>
Groupes de traitement	Tous les patients recevaient une injection lente IV (6 sec/mL) de $^{18}\text{F}$ -florbétaben d'une activité de 300 MBq $\pm$ 20 % suivi de 10 mL de solution saline.
Déroulement de l'étude	<p><u>Patients vivants :</u></p> <p>Tous les patients inclus devaient respecter au moins les 3 premiers points :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Visite(s) de sélection durant laquelle/lesquelles sont réalisés tous les examens, dont un IRM, et les tests neuropsychologiques.</li> </ol>

<sup>13</sup> Mirra SS, Heyman A et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurol* 1991; 41:479-86.



	<p>2. Réalisation de l'imagerie TEP-florbétaben</p> <p>3. Visite de suivi de tolérance : 20 à 28 heures après l'administration de TEP-florbétaben. Un suivi par téléphone était réalisé 7 jours après.</p> <p>4. Potentielle(s) visite(s) de suivi : un IRM et une TEP-florbétaben pouvaient être réalisée annuellement chez tous les patients malades. Ces visites de suivi avec examen étaient facultatives.</p> <p>Les patients étaient suivis 3 ans.</p> <p>La lecture des images obtenues avec la TEP-florbétaben était réalisée par 3 médecins nucléaires, entraînés, en aveugle.</p> <p><u>Autopsie des cerveaux des patients décédés:</u> L'analyse neuropathologique du cerveau des patients était réalisée par chacun des sites, en suivant les recommandations internationales de chaque type de démence<sup>13,14,15,16,17</sup>. La détermination de l'histopathologie était ensuite centralisée et obtenue par consensus d'un panel d'experts neuropathologistes. En suivant les consignes d'un manuel d'évaluation, les experts ont évalués dans les sections de régions d'intérêt du cerveau la présence ou l'absence de plaques <math>\beta</math>-amyloïdes, ainsi que d'autres protéines d'intérêts telles que l'<math>\alpha</math>-synucléine et la protéine tau.</p> <p>Les volontaires sains servant de contrôle négatif, il est considéré qu'ils n'ont pas de plaques <math>\beta</math>-amyloïdes ; la vérification histopathologique n'était pas prévue chez ces patients.</p> <p><u>Particularité par pays :</u> Allemagne : aucun patient ne pouvait réaliser les visites de suivi étant donné les lois limitant l'exposition aux radiations à 10 mSv par an. Japon : les patients pouvaient réaliser une TEP au FDG, 48 heures avant la TEP-florbétaben ou 8 jours à 8 semaines après.</p>
Critères de jugement principaux	<p><b>2 co-critères de jugement principaux : sensibilité et spécificité de l'imagerie de la TEP-florbétaben pour détecter la présence de plaques <math>\beta</math>-amyloïdes par rapport à l'étalon de vérité, l'histopathologie en post-mortem.</b></p> <p>Ces critères étaient établis pour chaque patient, pour les 6 régions d'intérêts du cerveau (gyrus frontal moyen, cortex occipital, gyrus de l'hippocampe/parahippocampe, cortex cingulaire antérieur, cortex cingulaire postérieur/precuneus, cortex cerebelleux) à partir de l'interprétation des images par la majorité des 3 lecteurs indépendants et en aveugle.</p> <p>L'histopathologie des plaques <math>\beta</math>-amyloïdes sur le cerveau post-mortem a été évaluée par un consensus de neuropathologiste selon les recommandations du Consortium for Establishing a Registry for Alzheimer Disease (CERAD).</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité et spécificité de la TEP-florbétaben établi par chacun des 3 lecteurs et par la majorité des 3 lecteurs, selon les 3 standards de vérité (SOT1, SOT2, SOT3, définis dans la rubrique « analyse statistique ») à l'échelle du patient.</li> <li>• Niveau de cohérence des analyses entre les différents lecteurs à l'échelle du patient.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Il est estimé qu'à partir de 200 patients inclus, il est possible d'obtenir 30 analyses histopathologiques pour l'évaluation du critère de jugement principal dans un délai de 18 mois.</p> <p>Il n'y avait pas de justification fournie sur ce nombre requis d'analyses histopathologiques. En prenant en compte les sorties d'étude, le recrutement de 250 patients était nécessaire.</p>
Analyse statistique	<p><u>Co-critères de jugement principaux</u></p> <p>Les co-critères de jugement principaux étaient évalués lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, dès lors que 30 analyses histopathologiques étaient disponibles avec un risque <math>\alpha = 5\%</math> répété pour chacun des critères, donc sans répartition du risque</p>

<sup>14</sup> Braak H and Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991; 82:239-59.

<sup>15</sup> McKeith IG, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. Neurol 2005; 65:1863-72.

<sup>16</sup> Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson Disease. Arch Neurol 1999; 56:33-9.

<sup>17</sup> Cairns NJ, Bigio EH et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: Consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol 2007; 114:5-22.

$\alpha$  entre les 2 co-critères.

L'hypothèse testée pour la détection des plaques  $\beta$ -amyloïdes (score BAPL<sup>18</sup>) de la TEP-florbétaben par rapport à l'histologie post mortem était une spécificité dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance était  $\geq 80\%$  et une sensibilité dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était  $\geq 60\%$ . Ces seuils ont été estimés par le laboratoire à partir de simulations puis de suppositions de corrélation avec le cerveau des patients dans cette étude.

La sensibilité et la spécificité de l'interprétation visuelle des plaques  $\beta$ -amyloïdes par lecteur et selon la majorité des lecteurs ont été calculées pour chaque patient et pour chacune des 6 régions d'intérêt avec un intervalle de confiance à 95 %.

Des analyses en sous-groupes étaient prévues en incluant ou excluant les 10 patients sains.

#### Critères de jugement secondaires

Aucune répartition du risque  $\alpha$  n'était prévue pour les critères de jugements secondaires. Il s'agit de données exploratoires présentées avec un IC 95%.

Trois standards de vérité ont été utilisés pour le calcul des performances, afin de valider la méthode qui sera utilisé en usage clinique de routine :

- standard de vérité SOT1 basé sur les résultats de l'analyse histopathologique « cerveau entier » après coloration des plaques amyloïdes au nitrate d'argent (selon Bielschowsky).
- standard de vérité SOT2 basé sur les résultats de l'analyse histopathologique « cerveau entier » après coloration des plaques amyloïdes selon 2 méthodes : Bielschowsky au nitrate d'argent et immunohistochimie.
- standard de référence SOT3 basé sur l'évaluation neuropathologique (au niveau du site) selon les critères diagnostiques clinique du CERAD<sup>13,14,19</sup>.

		Arguments en faveur de la présence de plaques $\beta$ -amyloïdes	
		Non	Oui
Age des patients	$\leq 75$ ans	Critère CERAD 0, A ou B	Critère CERAD C
	$> 75$ ans	Critère CERAD 0 ou A	Critère CERAD B ou C

La concordance des résultats entre les évaluateurs était établie avec le test Kappa de Cohen comme suit :

- $0,21 < K < 0,40$ , l'accord entre les groupes est considéré faible
- $0,41 < K < 0,60$ , l'accord entre les groupes est considéré moyen
- $0,61 < K < 0,80$ , l'accord entre les groupes est considéré bon
- $0,81 < K < 1,0$ , l'accord entre les groupes est considéré presque parfait.

### **Résultats :**

Sur les 253 patients sélectionnés du 25 novembre 2009 au 24 décembre 2013, 218 ont été inclus dans l'étude et 216 patients ont été traités par NEURACEQ : 137 patients ayant la maladie d'Alzheimer, 31 ayant une autre démence, 5 une démence à corps de Lewy, 32 patients sans démence et 11 volontaires sains.

L'âge moyen des patients était de 74 ans. Une analyse des marqueurs du LCR avait été réalisée chez 40 patients, dont 32 ayant la maladie d'Alzheimer, 7 ayant une autre démence et 1 une démence à corps de Lewy. Les résultats de cette analyse ne sont pas disponibles.

<sup>18</sup> Le BAPL est un score mesurant la charge cérébrale en plaques amyloïdes (brain  $\beta$ -Amyloid Plaque Load rating scale)

<sup>19</sup> Le CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) a développé différents instruments basés sur des tests neuropsychologiques pour établir le diagnostic clinique de démence d'Alzheimer. Un résultat de 0 est attribué en l'absence de plaques, puis les scores sont A, B et C, en fonction des quantités croissantes de plaques neuritiques, C étant le niveau avec la quantité de plaques le plus abondant.

### ► Co-critères de jugement principaux : sensibilité et spécificité

Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée en juillet 2012, sur la base des 32 cerveaux disponibles en septembre 2011 dont 31 ayant pu faire l'objet d'une analyse histopathologique en post-mortem. Les cerveaux disponibles étaient issus de 22 patients qui avaient la maladie d'Alzheimer, 1 avec une démence à Corps de Lewy, 2 avec une autre démence et 6 sans démence diagnostiquée.

L'analyse des co-critères de jugement principaux, évaluant 6 régions d'intérêts du cerveau, a été statistiquement significative avec :

- une sensibilité de la TEP-florbétaben de 77,4 % par rapport à l'histologie (IC<sub>95%</sub> = [65,4-89,4], avec une borne inférieure de l'IC supérieure au seuil de 60 % préspecifiée.
- et une spécificité de 94,2 % (IC<sub>95%</sub> = 88,6 ; 99,8], avec une borne inférieure de l'IC supérieure au seuil de 80 % préspecifiée.

Le risque  $\alpha$  consenti était de 5 %, sans répartition entre les 2 co-critères.

Le coefficient de Kappa indiquant la cohérence entre les 3 lecteurs a été 0,658 et qualifié de « bon » selon la méthodologie prédéfinie.

Au total, il y a eu 8 faux-positifs et 24 faux-négatifs.

### ► Critères de jugement secondaires

Aucune analyse statistique n'était prévue pour les critères de jugement secondaires. Ces éléments exploratoires ne sont pas présentés de manière exhaustive.

#### Critères secondaires dans la population de l'analyse intermédiaire

Pour les 32 patients analysés dans l'évaluation du critère de jugement principal, 2 analyses complémentaires ont été effectuées avec d'autres standards de référence (cf. Tableau 1).

#### Critères secondaires dans la population de l'analyse finale

Le nombre de patients inclus dans l'analyse finale était de 97, comprenant 87 patients décédés, pour lesquels le cerveau a pu être autopsié et 10 patients volontaires sains pour lesquels il était considéré qu'il n'y avait pas de plaques  $\beta$ -amyloïdes. Quel que soit le standard de référence choisi, et en incluant ou non les 10 volontaires sains, la marge inférieure de la sensibilité était de 91 % et la marge inférieure de la spécificité était de 65 % (cf Tableau 1).

**Tableau 1 : Sensibilité et spécificité de la détection des plaques  $\beta$ -amyloïdes par TEP-florbétaben par rapport aux différents standards de référence (SOT)**

Détection des plaques $\beta$ -amyloïdes par TEP-florbétaben		Sensibilité	IC95%	Spécificité	IC95%	Kappa de Cohen	
Population de l'analyse intermédiaire n = 32	SOT1 (analyse histopathologique)	86,96	73,19 - 100	88,89	74,37 - 100	0,764	
	SOT3 (analyse neuropathologique)	100	80,49 - 100	91,67	80,31 - 100	0,870	
Population de l'analyse finale n = 97	SOT1	Dont VS*	96,49	91,71 - 100	85,00	73,93 - 96,07	Non mesuré
		Hors VS**	96,49	91,71 - 100	80,00	65,69 - 94,31	Non mesuré
	SOT2	Dont VS*	96,72	92,25 - 100	94,44	86,96 - 100	Non mesuré
		Hors VS**	96,72	92,25 - 100	92,31	82,06 - 100	Non mesuré
	SOT3	Dont VS*	96,49	91,71 - 100	85,00	73,93 - 96,07	Non mesuré
		Hors VS**	96,49	91,71 - 100	80,00	65,69 - 94,31	

\*Dont VS : analyse incluant les 10 volontaires sains ; \*\*Hors VS : analyse n'incluant pas les 10 volontaires sains.

Au niveau de l'évaluation par patient, le coefficient Kappa de Cohen était de 0,896 indiquant un niveau de cohérence presque parfait entre les différents lecteurs.

### 8.1.2 Etude d'impact de la TEP-florbétaben sur le changement de diagnostic

Une étude de phase IV, multicentrique, française, a analysé l'impact de l'imagerie TEP-florbétaben sur le changement de diagnostic des patients évalués pour une maladie d'Alzheimer dans les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR).

Les patients devaient avoir réalisé les examens recommandés par la HAS<sup>5</sup> pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. L'analyse du LCR était également recommandée mais il s'agissait de cas particuliers pour lesquels:

- la ponction lombaire n'était pas réalisable pour raison médicale.
- les résultats de l'analyse du LCR étaient ambiguës.
- le patient refusait la ponction lombaire.

Lors de la visite d'inclusion, les principaux résultats des bilans et examens réalisés dans les 12 derniers mois, notamment le MMSE (Mini-Mental Status Examination) et l'IRM cérébral étaient enregistrés. La non-faisabilité de l'analyse du LCR ou des résultats ambiguës obtenus devait être justifiée. Le médecin devait proposer un diagnostic, accompagné d'un degré de confiance<sup>20</sup>.

Lors d'une seconde visite, la TEP-florbétaben était réalisée.

A partir des résultats de l'imagerie, les médecins établissaient leur diagnostic accompagné d'un degré de confiance compris entre 1 (haut niveau de confiance) et 5 (très faible niveau de confiance), et les patients étaient informés lors d'une 3<sup>ème</sup> visite du changement éventuel de diagnostic et de leur prise en charge.

Les critères de jugement incluaient notamment le changement de diagnostic (critère de jugement principal), le changement du degré de confiance du médecin, le nombre de TEP-florbétaben positif et négatif, les conséquences sur le changement de prise en charge du patient et la tolérance. Les résultats sont présentés sans répartition du risque  $\alpha$ , de manière descriptive, avec un intervalle de confiance à 95 %. Les résultats par sous-groupe de patients (motif de la non-réalisation de la ponction lombaire, diagnostique préalable) ne sont pas présentés car ils n'apportent pas d'éléments complémentaires dans cette analyse descriptive.

Le nombre de patients nécessaire pour mettre en évidence 50 % de changement de diagnostic avec une étendue de l'intervalle de confiance de 7 % était estimé par le laboratoire à 207 patients, en considérant 5 % de patients non évaluables.

Entre la 1<sup>ère</sup> et la dernière visite, un délai maximal de 6 mois était accepté.

Les événements indésirables étaient collectés dans les 7 jours suivant l'examen TEP-florbétaben.

#### **Résultats :**

Les 218 patients ont été inclus du 23 novembre 2015 au 29 septembre 2016. Pour 13 patients, il n'y a pas eu d'imagerie TEP-florbétaben disponible, 205 patients ont donc été évalués.

Les patients étaient âgés de 71 ans en moyenne. Pour 87/205 patients (42,4 %), la ponction lombaire avait été réalisée, mais les résultats ont été jugés ambigus ou trop discordants par le clinicien par rapport à l'hypothèse diagnostique initiale. Pour 43/205 patients (21 %) la ponction lombaire n'avait pas été réalisée à cause d'une contre-indication médicale et 75/205 patients inclus dans l'étude (36,6%) avaient refusé la ponction lombaire.

Après la réalisation de la TEP-florbétaben, le diagnostic a été modifié pour 137/205 patients (66,8%, IC 95% = [59,9 ; 73,2]). Les 3 principaux diagnostics établis (avec au moins 10% des patients concernés par diagnostics) étaient les mêmes avant ou après la TEP-florbétaben (cf. Tableau 2).

<sup>20</sup> Le degré de confiance du médecin est établi sur une échelle de 1 à 5, (1 = très haute confiance, 5 = très faible degré de confiance)

**Tableau 2 : Principaux diagnostics établis avant et après la TEP-florbétaben**

Diagnostic N (%)	Avant la TEP-florbétaben	Après la TEP-florbétaben
forme atypique sporadique de la maladie d'Alzheimer	67/205 (32,7)	43/205 (21)
forme typique sporadique de la maladie d'Alzheimer	27/205 (13,2)	41/205 (20)
maladie d'Alzheimer précoce	50/205 (24,4)	40/205 (19,5)

Le degré de confiance des médecins dans leur diagnostic était de  $2,9 \pm 0,9$  avant la TEP-florbétaben puis de  $1,7 \pm 0,8$  après, soit une différence de  $1,2 \pm 1,0$ . Le degré de confiance a été amélioré pour 167/205 patients (81,5 %).

Les images de TEP-florbétaben étaient positives chez 132/205 patients (64,4 %). Un changement de diagnostic a été effectué pour 76/132 patients (57,6 %, IC 95 % = [48,7 ;66,1]).

Les images de TEP-florbétaben étaient négatives chez 73/205 (35,6 %). Un changement de diagnostic a été effectué pour 61/73 patients (83,6 %, IC 95 % = [73,0 ;91,2]).

Après la TEP-florbétaben, la prise en charge a été modifiée pour 164/205 (80 %) patients. Pour 105/205 patients (51,2 %) des explications supplémentaires ont été données sur le diagnostic et les résultats des tests, pour 71/205 (34,6 %) un nouveau traitement a été mis en place et 60/205 patients (29,3 %) ont reçus de nouveaux conseils sur les activités de la vie quotidienne.

## 08.2 Qualité de vie

Sans objet.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

Dans les 2 études cliniques présentée, NEURACEQ a été administré aux doses recommandés par l'AMM  $300 \text{ MBq} \pm 20 \%$ .

#### ► Etude des performances de détection des plaques $\beta$ -amyloïdes avec la TEP à NEURACEQ

Au total, 216 patients ont reçus au moins une fois NEURACEQ. Avec les visites de suivi, 91 patients ont reçus une seconde injection, et 34 patients ont reçus au total 3 injections de NEURACEQ.

Le nombre de patients ayant présentés au moins un évènement indésirable était de 110/216 (51 %) après la 1<sup>ère</sup> injection de NEURACEQ, 27/91 (30 %) après la 2<sup>nde</sup> injection et 15/34 (44 %) après la 3<sup>ème</sup> injection.

Le nombre de patients ayant présentés des nouveaux évènements était de 66/216 (31 %) après la 1<sup>ère</sup> injection de NEURACEQ, 22/91 (24,2 %) après la 2<sup>nde</sup> injection et 14/34 (41,2 %) après la 3<sup>ème</sup> injection. Après la première injection, des effets indésirables sont survenus chez 17/216 (8 %) patients. Ces effets étaient d'intensité légère à modérée.

Parmi les 66 nouveaux évènements, ont été rapportés notamment des réactions au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux.

Les 17 effets indésirables survenus ont été principalement des douleurs au site d'injection, réactions au site d'injection, maux de tête et hypotension.

Aucun décès n'était lié à un effet indésirable.

#### ► Etude d'impact de la TEP à NEURACEQ sur le diagnostic

Au total, 21/205 patients (10,2 %) ont présenté 27 nouveaux événements indésirables pendant l'étude. Un événement indésirable, infarctus cérébral, a été considéré comme grave nécessitant l'hospitalisation du patient.

Des effets indésirables ont été rapportés pour 10/205 patients (4,9 %), pour les 11 autres patients, les événements ont été considérés non reliés à NEURACEQ. Il s'agissait de réactions au site d'injection, réactions cutanées, maux de tête, fatigue et nausée.

### 8.3.2 Données issues des PSUR

Les 6 PSURs de NEURACEQ soumis aux autorités depuis sa commercialisation ont été fournis par le laboratoire. Au total, 1077 patients ont reçus NEURACEQ dans le cadre d'essais cliniques, et 7360 patients ont été exposés depuis sa commercialisation. Le nombre d'effets indésirables rapportés est de 16, tous qualifiés de non grave.

### 8.3.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>• Douleurs au site d'injection</li><li>• Irritations au site d'injection</li><li>• Effets carcinogènes et héréditaires</li></ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réaction aux excipients (notamment éthanol)</li><li>• Extravasation au site d'injection</li><li>• Hypersensibilité</li><li>• Erreur d'interprétation des résultats d'imagerie TEP</li><li>• Utilisation hors-AMM</li></ul>
Informations importantes manquantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patients ayant une insuffisance rénale</li><li>• Patients ayant une insuffisance hépatique</li><li>• Interactions médicamenteuses (notamment disulfiram)</li></ul>

Il est inclus dans le plan de minimisation des risques que les médecins devant interpréter des images TEP avec NEURACEQ doivent avoir suivi un programme de formation.

### 8.3.4 Données issues du RCP

En rubrique 4.8 « Effets indésirables », il est indiqué :

« Peu fréquent : sensations de brûlure, céphalées, névralgie, tremblements, rougeur du visage, hématome, hypotension, diarrhée, nausées, anomalie de la fonction hépatique, hyperhidrose, éruption cutanée, éruption cutanée toxique, gêne au niveau des membres, douleurs au niveau des extrémités, douleur au site d'insertion du cathéter, gêne au site d'injection, hématome au site d'injection, chaleur au site d'injection, réaction au site de ponction, douleur au site de ponction du vaisseau, fatigue, sensation de chaleur, pyrexie, augmentation de la créatininémie

Fréquent : irritation au site d'injection, douleur au site d'injection, érythème au site d'injection/d'application.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou favoriser le développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 5,8 mSv environ pour une activité maximale recommandée de 300 MBq de florbétaben (<sup>18</sup>F), la probabilité de survenue de tels effets indésirables est faible. »

## 08.4 Résumé & discussion

NEURACEQ est un produit radiopharmaceutique composé de florbétaben, indiqué pour l'évaluation de la densité des plaques  $\beta$ -amyloïdes par TEP, chez des patients en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déclin cognitif.

Son évaluation repose sur 2 études :

- une étude de phase III sur la sensibilité et la spécificité de l'imagerie TEP-florbétaben (<sup>18</sup>F) à détecter la densité des plaques β-amyloïdes,
- une étude de phase IV analysant l'impact de l'imagerie TEP-florbétaben sur le changement de diagnostic des patients évalués pour une maladie d'Alzheimer dans les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR).

### **Efficacité**

L'étude de phase III en ouvert, non randomisée, multicentrique a évalué la sensibilité et la spécificité de l'imagerie TEP-florbétaben (<sup>18</sup>F) à détecter la densité des plaques β-amyloïdes par rapport à l'histopathologie en post-mortem (standard de vérité).

Les co-critères de jugement principaux, sensibilité et spécificité, ont été évalués lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, sans répartition du risque α entre les 2 co-critères, sur la base des 32 cerveaux disponibles dont 31 ayant pu faire l'objet d'une analyse histopathologique post-mortem. L'analyse des co-critères de jugement principaux était statistiquement significative avec une sensibilité de la TEP-florbétaben de 77,4 % par rapport à l'histopathologie (IC<sub>95%</sub> = [65,4-89,4], supérieure au seuil de 60 % et une spécificité de 94,2 % (IC<sub>95%</sub> = 88,6 ; 99,8], supérieure au seuil de 80 %. Aucune analyse statistique n'était prévue pour les critères de jugement secondaires.

L'étude de phase IV, multicentrique française, a analysé l'impact de l'imagerie TEP-florbétaben sur le changement de diagnostic des patients évalués pour une maladie d'Alzheimer dans les CMRR. La méthodologie statistique de cette étude permet uniquement d'obtenir une analyse descriptive des données.

Après la réalisation de la TEP-florbétaben, le diagnostic a changé pour 137/205 patients (66,8%, IC 95% = [59,9 ; 73,2]). Parmi les 132 patients ayant eu une imagerie positive de la TEP-florbétaben, un changement de diagnostic a été effectué pour 76/132 patients (57,6 %, IC 95 % = [48,7 ; 66,1]). Parmi les 73 patients ayant eu une imagerie négative, un changement de diagnostic a été effectué pour 61/73 patients (83,6 %, IC 95 % = [73,0 ; 91,2]).

### **Tolérance**

La plupart des effets indésirables rapportés ont concerné des réactions au site d'injection, notamment des douleurs et irritations. L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou favoriser le développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 5,8 mSv environ pour une activité maximale recommandée de 300 MBq de florbétaben (<sup>18</sup>F), la probabilité de survenue de tels effets indésirables est faible.

### **Discussion**

La Commission souligne que les plaques séniles β amyloïdes peuvent être présentes dans la substance grise de patients atteints d'autres démences neurodégénératives (démence à corps de Lewy, démence associée à la maladie de Parkinson) ainsi que chez des personnes âgées asymptomatiques, et que l'intérêt d'une TEP-florbétaben positive est donc limité dans ces populations.

De plus il n'existe pas de lien direct entre la densité des plaques β amyloïde et le diagnostic formel, la gravité ou l'évolutivité de maladie d'Alzheimer.

L'étude de phase III a inclus 218 patients âgés en moyenne de 74 ans ayant un diagnostic déjà établi de maladie d'Alzheimer et d'autres démences.

Dans l'étude de phase IV, pour les 205 patients évalués, correspondant à des patients en cours de diagnostic, comme prévu par l'AMM, le changement de diagnostic après TEP-florbétaben n'a pas été validé par un standard de vérité, il n'est donc pas possible de conclure que le changement de diagnostic est un changement vers le bon diagnostic.

Dans l'étude de phase III, la Commission regrette :

- l'absence de donnée spécifique chez des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical, tout particulièrement dans les formes à début précoce (moins de 65 ans), formes atypiques avec atrophie focale, et les formes rapidement évolutives.
- que la spécificité ait été calculée avec un schéma d'étude qui a inclus des volontaires sains, ce qui a pu surévaluer cette performance,



- que la sensibilité de ce test ait été de 77,4% ; IC95%= [65,4-89,4]) signant la persistance de faux négatifs alors que cette imagerie a pour objectif une identification des patients dont le diagnostic clinique n'est pas certain.

Il n'existe pas de comparaison directe de la TEP-florbétaben au dosage d'Aβ42 ou de protéines tau dans le LCR. Plusieurs études ont mis en perspective le niveau de concordance entre la TEP<sup>21</sup> et le dosage d'Aβ42 dans le LCR allant de 80 à 100 %. Une seule étude concernait la TEP à NEURACEQ<sup>22</sup>, 38 patients ont été inclus et la méthodologie ne prévoyait pas de comparaison statistique formalisée. Il n'est pas possible de conclure sur la place respective des différents examens dans la stratégie diagnostique faute de données comparatives robustes.

Les données disponibles ne permettent donc pas de répondre aux questions posées sur la place d'un tel examen proposé en routine malgré son intérêt potentiel dans un contexte de recherche clinique. En conséquence, NEURACEQ n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

La Commission souligne l'intérêt qu'elle porte à une étude prospective, en vie réelle, actuellement en cours aux Etats-Unis (étude IDEAS). Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact de la TEP, dans la détection des plaques amyloïdes, sur la prise en charge d'environ 18 000 patients présentant des troubles cognitifs légers ou des démences d'origine incertaine. Les résultats finaux sont attendus à partir de fin 2019.

## 08.5 Programme d'études

Deux études PASS, demandées par l'EMA sont actuellement en cours en Europe pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques :

- PASS-1 (étude FBB-01\_02\_13), étude prospective, observationnelle, pour évaluer l'efficacité du support de formation pour les lecteurs des images de TEP. Les résultats sont attendus pour fin mars 2019.
- PASS-2 (étude FFB-01\_03\_13), étude rétrospective pour évaluer les habitudes d'utilisation de NEURACEQ. Les résultats sont attendus pour fin juin 2020.

Concernant la stratégie globale du diagnostic dans la maladie d'Alzheimer, un PHRC est en cours dans le repérage des troubles neurocognitifs en médecine générale (TROCOMERGE). L'objectif est d'évaluer l'apport du diagnostic réalisé en médecine générale dans la stratégie diagnostique globale. Il est prévu d'inclure environ 1000 patients.

Par ailleurs, la cohorte française MEMENTO<sup>23</sup> a pour objectif de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Entre 2011 et 2013, 2300 patients ayant des troubles de la mémoire et ayant consulté dans un CMRR ont été inclus. Les patients sont suivis pour une durée de 5 ans. D'autres études associées à MEMENTO sont en cours.

Enfin, une étude prospective, en vie réelle, est en cours aux Etats-Unis. Il s'agit de l'étude IDEAS, Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning Study qui a pour objectif d'évaluer l'impact de la TEP, dans la détection des plaques amyloïdes, sur la prise en charge des patients présentant des troubles cognitifs légers ou des démences d'origine incertaine. Cette étude inclus plus de 18 000 patients suivis pendant une période de 12 mois et les résultats finaux sont attendus à partir de fin 2019.

---

21 Blennow K, Mattsson N et al. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. Trends in Pharmacological Sciences 2015 ; 36 :297-309.

22 Schipke C G, Koglin N et al. Correlation of florbetaben PET imaging and the amyloid peptide Aβ42 in cerebrospinal fluid. Psychiatry Res Neuroimaging 2017; 265:98-101.

23 Fondation Alzheimer. [Site consulté le 26/09/2018] <https://www.fondation-alzheimer.org/la-recherche/cohorte-memento/>



## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019, il est précisé « l'intérêt d'un diagnostic bien fait, y compris lorsqu'il n'existe pas de traitement, [pour adapter] le parcours de santé et les modalités d'accompagnement afin de préserver la qualité de vie du malade ». Aujourd'hui, le seul diagnostic de certitude est obtenu en post-mortem, en cas d'autopsie du cerveau.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. Le diagnostic est basé tout d'abord sur la présence d'un trouble cognitif (par exemple syndrome amnésique de type hippocampique). La signature biologique dans le LCR (peptide amyloïde A $\beta$ 42 et protéines Tau) est surtout nécessaire dans les formes plus complexes de maladie d'Alzheimer<sup>9</sup>. En 2014, un consensus d'expert a proposé d'ajouter la visualisation de dépôts amyloïdes notamment par imagerie TEP<sup>10</sup>.

Pour les cas dont le diagnostic est difficile, des consultations mémoires peuvent avoir lieu dans un des centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR).

### **Place de NEURACEQ dans la stratégie diagnostique :**

Prenant en compte :

- les performances diagnostiques de la TEP-florbétaben pour détecter la densité des plaques séniles  $\beta$  amyloïdes par rapport à l'histopathologie post mortem établie dans l'étude de phase III :
  - la spécificité de 94,2% ; IC95% = [88,6 ; 99,8], mais avec un schéma d'étude qui a inclus des volontaires sains afin d'améliorer la valeur de spécificité, ce qui a pu surévaluer cette performance,
  - la sensibilité de 77,4% ; IC95% = [65,4-89,4] signant la persistance de faux négatifs alors que cette imagerie a pour objectif une identification des patients dont le diagnostic clinique n'est pas certain;
- l'inclusion dans l'étude de phase III de patients ayant un diagnostic déjà établi de maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy ou autre démence, âgé de 74 ans en moyenne, sans donnée sur des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical (à savoir les formes à début précoce, avant 65 ans, notamment formes atypiques avec atrophie focale et les formes rapidement évolutives)
- l'absence de lien direct entre la densité de plaque amyloïde et le diagnostic formel de maladie d'Alzheimer, de sa gravité ou de son évolutivité, questionnant l'utilité clinique de ce test,
- l'absence de comparaison directe de la TEP-florbétaben au dosage d'A $\beta$ 42 ou de protéines tau dans le LCR,
- les études en cours sur la stratégie du diagnostic de la maladie d'Alzheimer,

la Commission estime que la place dans la stratégie diagnostique de l'imagerie TEP après administration de NEURACEQ (18F-florbétaben) reste à définir, chez les patients adultes ayant un trouble cognitif, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de troubles cognitifs.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative du système nerveux central sévère et invalidante, aux répercussions familiales et sociales considérables.
- ▶ Cette spécialité est un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.
- ▶ En l'absence de donnée dans l'étude de phase III chez le patient atteint de trouble cognitif pour lequel le diagnostic est difficile et incertain, le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables est insuffisant dans cette population. Pour les patients inclus dans l'étude de phase III, ayant un diagnostic établi de maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence, le rapport efficacité des performances diagnostiques / effets indésirables est modeste considérant l'inclusion de patients volontaires sains pour le calcul de la spécificité et considérant les résultats sur la sensibilité de 77,4% ; IC95% = [65,4-89,4] signant la persistance de faux négatifs.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques, notamment le dosage de biomarqueurs dans le LCR (protéines A $\beta$ 1-42, protéines Tau totales et protéines Tau phosphorylées).
- ▶ La Commission estime que la place de l'imagerie TEP après administration de NEURACEQ (florbétaben, <sup>18</sup>F) reste à définir dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant un trouble cognitif, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de trouble cognitifs.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
  - d'une prévalence élevée (environ 70 % des démences du sujet âgé),
  - le besoin qui persiste à optimiser les techniques diagnostiques dans la maladie d'Alzheimer afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée,
  - l'absence d'intérêt démontré par rapport aux outils diagnostiques déjà disponibles,
  - l'absence de données dans les situations de diagnostic différentiel difficile (formes atypiques avec examens paracliniques discordants),
  - les performances diagnostiques modestes au regard des résultats sur la sensibilité notamment,
  - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, l'absence de données robustes sur les conséquences de prise en charge pour les patients et l'organisation des soins,
- NEURACEQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NEURACEQ est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de NEURACEQ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ces indications et aux posologies de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

### 010.3 Population cible

Sans objet.