



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juin 2022

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque) (acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO INTERNATIONAL

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Nous passons au deuxième produit, un biphosphonate marqué au technétium, le TECEOS dans le diagnostic d'amylose cardiaque. Le chef de projet va nous présenter le produit.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de TECEOS, le butédrionate sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication obtenue en décembre 2021 : en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères libres avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum. La scintigraphie cardiaque permet de visualiser les dépôts d'amylose cardiaque.

TECEOS est un médicament mis à disposition dans le milieu hospitalier sous forme de trousse pour préparation radiopharmaceutique. Pour rappel, TECEOS a déjà été évalué par la CT dans l'avis d'inscription du 2 décembre 1998. Elle avait octroyé un SMR important et une ASMR V dans l'indication en scintigraphie osseuse pour la détection de zones dont l'ostéoporose est altérée du fait de néoplasmes (détection et suivi des métastases osseuses) et de lésions non néoplasiques.

Pour ce dossier, les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR II et un ISP. La demande du laboratoire repose sur un dossier composé d'une recherche bibliographique. L'expertise interne a été réalisée par le Professeur Daubert et l'expertise externe par le Professeur Rouzet. Je vous remercie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Nous allons d'abord écouter le Professeur Daubert qui est membre de la CT.

M. le P^r DAUBERT.- Merci. Mon regard sur ce dossier sera celui du clinicien, en l'occurrence du cardiologue qui prescrit l'examen et intègre les résultats de cet examen dans une stratégie de diagnostic et de prise en charge globale. Jusqu'à un passé récent, l'amylose ATTR cardiaque était plutôt négligée par la communauté cardiologique.

A cela, plusieurs raisons :

- Elle était considérée comme très rare. On ne connaissait bien que la prévalence des formes héréditaires, qui est estimée entre 1/100000 et un par million d'adultes.
- Son diagnostic était complexe, avec pour code standard la biopsie endomyocardique, un examen invasif non sans risque et que l'on hésite à réaliser chez des patients âgés et fragiles qui constituent l'essentiel de la population de cardiomyopathie ATTR.
- Ce diagnostic n'avait pas de conséquences pratiques utiles. La seule recommandation

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque) (acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO INTERNATIONAL

était d'exclure les médicaments classiques de l'insuffisance cardiaque, en particulier les bêtabloquants et les vasodilatateurs car ils sont mal tolérés dans cette situation. On se retrouvait avec les seules diurétiques qui soulageaient un certain temps, mais n'avaient pas vraiment d'influence sur la morbi-mortalité.

Comme vous le voyez sur ce tableau récapitulatif des différentes formes d'amylose cardiaque, la médiane de survie avant l'arrivée des nouveaux traitements était de l'ordre de deux ans et demi pour les formes héréditaires et à peine plus pour les formes séniles, c'est-à-dire à peu près la même chose que ce qui était connu dans les amyloses AL.

Le regard des cliniciens a changé pour trois raisons principales :

- La stratégie de diagnostic s'est clarifiée et simplifiée. C'est ce dont on va parler aujourd'hui.
- La recherche plus systématique de la maladie dans des populations ciblées a montré qu'elle était beaucoup moins rare qu'attendue.

Par population ciblée, on entend essentiellement des populations adultes plutôt âgées avec hypertrophie ventriculaire gauche, en particulier :

- Les patients insuffisants cardiaques à fractions d'éjection préservée qui, dans la très grande majorité des cas, sont d'anciens hypertendus.
- Les patients avec rétrécissement aortique, en particulier ceux avec bas gradient, un gradient qui contraste avec une sténose valvulaire serrée et certaines cardiomyopathies hypertrophiques en apparence primitive.

Les études prospectives ont montré une prévalence allant jusqu'à 13 % parmi les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée. Sachant qu'il y a en France un million de patients en ALD insuffisant cardiaque dont 40 % à fraction d'éjection préservée, ce sont pratiquement 50 000 patients qui pourraient avoir une cardiomyopathie ATTR. Là, on sort largement du cadre des maladies rares qui étaient reconnues jusqu'à présent et on est bien au-delà de la prévalence des amyloses AL qui étaient alors considérées comme la forme la plus fréquente d'amylose.

Enfin, on est sorti du cadre contemplatif où on était cantonné jusqu'à présent. Depuis deux ans, on dispose de médicaments stabilisateurs de la transthyrétine avec un impact majeur sur la morbi-mortalité. La Commission de transparence a accordé, il y a deux ans, un SMR important et une ASMR II remarquable au premier d'entre eux, le VYNDAQEL. Il existe aujourd'hui une possibilité de traitement efficace et efficace dans la durée. Tout cela explique pourquoi cette maladie, jusqu'alors mal connue et considérée comme incurable, suscite aujourd'hui un intérêt très vif parmi les cliniciens. C'est probablement l'explication de la demande que l'on voit aujourd'hui.

Revenons au sujet du jour qui est la stratégie de diagnostic de la cardiomyopathie ATTR. Voici l'arbre diagnostic consensuel, tant en France que sur le plan international. Dans un contexte clinique évocateur, le diagnostic est évoqué sur deux examens simples :

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

- un examen d'imagerie, le plus souvent à l'échocardiographie ou, pour ceux qui ont un accès facile, à l'IRM cardiaque ;
- le vieil ECG de surface.

Le diagnostic est le plus souvent évoqué devant une HVG considérée comme significative si l'épaisseur pariétale est supérieure ou égale à 13 ou 14 millimètres. Le contraste entre cet HVG anatomique et un microvoltage du QRS sur l'ECG renforce la suspicion.

La deuxième étape, ce sera la recherche d'une gammapathie monoclonale pour exclure une amylose AL. Si elle est négative, la troisième étape est aujourd'hui la scintigraphie osseuse avec un bisphosphonate. Une fixation myocardique de grade 2-3 permettrait d'affirmer la cardiomyopathie ATTR. À l'inverse, une fixation de grade 1 ne permettrait pas d'affirmer le diagnostic. Des investigations complémentaires sont alors souhaitables, en particulier une biopsie endomyocardique. En l'absence de fixation à la scintigraphie osseuse, le diagnostic est quasi exclu.

Voilà le consensus actuel. Sur quelles preuves reposent-il ? Monsieur Rouzet détaillera ensuite les différents examens de la littérature, sachant qu'il s'agit pour la plupart d'études rétrospectives de faibles volumes. Je voudrais détailler l'étude qui me semble la plus significative, l'étude de Gilmore en 2016. Bien que rétrospective, elle est intéressante car c'est numériquement la plus importante, incluant 1 217 patients suspects d'amylose. C'est aussi la seule étude multicentrique qui a été réalisée dans des centres experts internationaux, aux États-Unis ou en Europe. C'est surtout la seule à comporter un grand nombre de patients, 374, qui ont eu une biopsie endomyocardique, qui offre la possibilité de comparer les performances de la scintigraphie osseuse à ceux qui restent dans le golf standard, c'est-à-dire la biopsie endomyocardique.

Enfin, c'est important dans cette étude, les documents biologiques, scintigraphiques et anapath ont fait l'objet d'une relecture centralisée dans un centre expert indépendant. La scintigraphie a été réalisée avec un des trois biphosphonates disponibles selon les pays. Le DPD était majoritaire, le TECEOS que l'on voit aujourd'hui, mais il y avait aussi un membre non négligeable de scintigraphie réalisée avec le PYP et moins avec le HMDP.

Les performances de la scintigraphie versus la biopsie sont résumées sur ce tableau en considérant les patients avec dépôt amyloïde de tous types à la biopsie endomyocardique, essentiellement ATTR et AL :

Les sensibilités et spécificités pour les diagnostics de l'amylose étaient respectivement de 88 et 87 %.

- En ne considérant que les patients avec amylose ATTR avec des dépôts de type ATTR et en comparant les fixations de grade 2-3 versus les grades 0-1, les performances étaient voisines, 91 et 87 %.
- Les faux positifs pour ATTR étaient uniquement des patients avec amylose AL qui avaient été reconnus avant ou après par la recherche de protéines monoclonales.
- Enfin, et c'est probablement le plus important, la présence d'une fixation de grade 2-3

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

sans protéines monoclonales détectables avait une valeur prédictive positive de 100 %.

En se basant sur cette preuve, les recommandations internationales accordent aujourd'hui une place centrale à la scintigraphie osseuse au Technescan pour le diagnostic de la cardiomyopathie amyloïde ATTR. Voici pour exemples les *guidelines* de la ACC-AHA qui viennent d'être publiés il y a seulement quelques semaines. Les *guidelines* de l'ACC-AHA constituent, avec celles de l'ESC, la deuxième principale source de recommandations en médecine cardiovasculaire. Pour notre communauté, elles ont un poids important. L'ESC ne s'est pas encore prononcé sur cet aspect particulier. Pour l'ACC-AHA, il existe une recommandation très forte chez les patients avec une forte suspicion clinique d'amylose cardiaque et sans évidence de chaînes légères monoclonales, une recommandation très forte que la scintigraphie osseuse doit être réalisée pour confirmer le diagnostic de cardiomyopathie ATTR.

Il existe des preuves de diagnostic qui ne sont pas toujours à un très haut niveau méthodologique. Ce sont des études rétrospectives. Ceci dit, je ne pense pas qu'aujourd'hui, il soit possible, pour des raisons éthiques, de réaliser de vraies études prospectives, tout simplement parce que la biopsie endomyocardique est un geste invasif et non sans risque. Je ne pense pas qu'une étude de grande dimension puisse être entreprise aujourd'hui. Elles seront largement refusées par les investigateurs, mais aussi par les associations de patients. D'un autre côté, elles ont abouti à une stratégie de diagnostic consensuel, avec des recommandations internationales de haut grade.

Je ne donne pas d'avis sur l'ASMR en ce moment, mais je n'ai pas vu, dans la littérature, d'études prospectives qui comparaient les performances respectives des différents biophosphonates. Je n'ai surtout pas vu dans la littérature de comparaison directe avec le comparateur retenu pour l'AMM, c'est-à-dire la biopsie endomyocardique.

Voilà les conclusions que j'ai tirées de cette lecture attentive de la littérature.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup, Professeur Daubert. Monsieur Rouzet.

M. le P^r ROUZET. Je voulais surtout insister sur l'apport de la technique imagée de la scintigraphie aux biphosphonates dans le diagnostic. C'est l'expérience présentée par le centre de référence de Grande-Bretagne sur les amyloses. À partir de 2008, date d'introduction de la technique, on observe une explosion du nombre de diagnostics d'amylose cardiaque qui ressemble à une épidémie. C'est la traduction des capacités de dépistage et de l'apport diagnostique de la scintigraphie aux biphosphonates.

Sur la diapositive suivante, c'est un travail issu des registres nationaux de quatre pays d'Europe du Nord, qui démarre en 2008. Là aussi, on voit une augmentation de la prévalence apparente de la maladie liée à la mise en route de ces stratégies de dépistage qui reposent justement sur la scintigraphie osseuse. La mise en place de cette technique a un impact majeur sur l'identification des patients qui présentent une amylose cardiaque à transthyrétine.

La diapositive suivante est issue du travail princeps de l'équipe italienne, qui a montré pour la première fois que le signal issu de la scintigraphie osseuse chez les patients présentant une amylose était associé à l'amylose à transthyrétine, alors que sur les autres types d'amyloses, on n'avait pas un tel niveau de fixation. En haut, ce sont des groupes histologiques de cœur explanté. L'amylose est visible, c'est la décoloration bleutée au milieu des cavités. Pour une charge amyloïde à peu près similaire sur le prélèvement de gauche, qui est une amylose à transthyrétine, et sur celui de droite qui est une amylose à chaînes légères, sur l'image du bas on observe un signal à distance alors que dans le cadre de l'amylose à chaînes légères, on n'a pas un tel signal.

À partir de cette constatation, l'aspect de fixation a été classé en différents grades, que l'on appelle classiquement grades de Perugini ou grades d'amylose. Il y a quatre grades. Ce qui est diagnostic, ce sont les deux images de droite qui correspondent aux grades 2 et 3, contrairement à ce qu'on a à gauche qui est un grade 0.

On passe la diapositive suivante parce que je reprenais les résultats de l'étude de Gillmore qui avait montré l'efficacité et les performances diagnostic de la scintigraphie osseuse.

Les recommandations internationales basées sur ce travail sont les recommandations de la Société européenne de cardiologie, basée sur les hypertrophies ventriculaires gauches associées à ce qu'ils appellent des drapeaux rouges, qui sont la population cible à explorer par scintigraphie osseuse.

La diapositive suivante correspond à la prise en charge diagnostic par l'association entre une scintigraphie osseuse aux biphosphonates et la recherche de chaînes légères dans le sang ou les urines.

Finalement, à la question, est-ce que ces preuves basées sur des centres experts seront extrapolables au centre d'un expert, comme nous l'avons vu sur les images précédentes, les critères diagnostiques sont de différencier les grades 2 et 3 qui sont relativement évidents par rapport au grade zéro. A priori, les performances ne devraient pas être très différentes avec l'extension du nombre de centres qui vont explorer ce genre de pathologies. Le nombre de patients augmentera vraisemblablement avec cette indication, mais les capacités des services de médecine nucléaire devraient permettre de répondre à la demande et de porter ces diagnostics.

En conclusion :

Le gain diagnostic est lié à la possibilité de réaliser un diagnostic non-invasif de l'amylose cardiaque avec quasiment pas d'effets secondaires et une augmentation de la population à laquelle on peut appliquer ce dépistage.

- Je n'ai pas parlé des études de comparaison entre le DPD et les autres biphosphonates parce que cela porte sur des séries extrêmement faibles, donc on ne peut pas réellement tirer de conclusion si ce n'est que les performances sont au moins similaires dans les populations cibles, soit les patients âgés de plus de 60 ans présentant une hypertrophie ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

- On a également une sténose aortique associée à un bas gradient.
- Pour les formes héréditaires, ce sont les patients apparentés au cas index dont on connaît la mutation à la transthyrétine.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Je crois qu'il y a une contribution d'association de patients. Est-ce qu'on peut la lire, Jean-Pierre ?

M. le Dr THIERRY, pour la CT.- C'est l'Association française contre l'amylose, association agréée du système de santé d'à peu près 400 adhérents et qui touche 1 700 personnes à travers les réseaux sociaux.

L'association commence par présenter l'impact de la maladie. Elle s'appuie sur une étude auprès d'une population de 600 personnes publiée en collaboration avec les centres de référence dans une revue en février 2022. Le diagnostic est difficile sans traitement et une espérance de vie limitée, donc un retentissement fonctionnel important, que ce soit l'essoufflement, la fatigue, la prise de poids, les troubles du rythme cardiaque. En fin de compte, beaucoup de symptômes, notamment une présence forte de douleurs pour plus de 68 % des patients. 55 % des patients ont été hospitalisés dans l'année.

Ils ont eu une trentaine de retours de patients qui pouvaient parler de la scintigraphie. Je vais y revenir.

L'impact sur la vie professionnelle est important. Le caractère héréditaire rajoute un point important puisqu'il rappelle que la transmission est autosomique dominante avec une pénétrance de plus de 85 %. Ce qui sort de l'étude aussi, c'est que la qualité de vie est extrêmement dégradée en comparaison du score EQ-5D avec le cancer, qui est à 56,8 contre 71 % pour les différents cancers.

L'impact sur l'entourage est très important.

Sur les formes héréditaires, le poids psychologique émotionnel est important avec quelquefois un éclatement de la cellule familiale.

Sur les thérapeutiques, le VYNDAQEL, c'est un changement majeur. Ils rappellent qu'il y a souvent une avance diagnostic assez importante et une mauvaise prise en charge au départ avec souvent des prescriptions de bêtabloquants qui n'améliorent pas du tout ces patients, au contraire.

Le fait qu'il y ait un traitement rend important le diagnostic le plus rapide possible. Ils citent la scintigraphie avec les trois modalités, DPD, HMDP et PYP.

Une incompréhension est rapportée, pourquoi faut-il faire une scintigraphie osseuse pour des symptômes cardiaques. Ils n'ont pas d'information sur le radiotraceur utilisé. Ils rapportent aussi que selon eux, cela dépend beaucoup de l'hôpital, mais en même temps, ils disent que l'accès à la scintigraphie ne pose pas de problème. C'est un déficit d'information sur lequel ils reviennent. Le traceur dépend de l'hôpital et le patient ne sait jamais lequel est utilisé.

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

Ils notent aussi qu'il serait intéressant, puisqu'il y a une prise en charge thérapeutique, de reproduire les scintigraphies cardiaques. Ils aimeraient bien avoir plus d'éléments prospectifs sur l'évolution de leur maladie.

Pour synthétiser : le diagnostic précoce est fondamental, donc l'accès à la scintigraphie cardiaque répond à ce besoin et se place comme l'examen de référence. Ils demandent une amélioration de la communication sur les radiotraceurs utilisés auprès des patients.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des questions pour les professeurs Daubert et Rouzet. Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je n'ai pas de difficulté pour grader le SMR, mais beaucoup plus pour grader l'ASMR. Si je suis le remarquable exposé de Claude Daubert, il n'y a pas de comparaison. Par conséquent, il propose une ASMR V. D'un autre côté, sans diagnostic de façon plus facile cette pathologie et si on dispose d'un médicament efficace, on est dans une stratégie gagnant-gagnant. On a envie d'upgrader du niveau V au niveau IV la gradation de l'ASMR. Là, j'ai un peu plus de difficultés, donc j'aimerais avoir votre avis.

M. le P^r DAUBERT.- Je peux essayer de répondre. On a l'habitude de grader l'ASMR en fonction du niveau de preuve. Ici, on se trouve face à des études rétrospectives. Il y a deux ou trois études prospectives sur des tout petits nombres de patients qui ne permettent pas de conclure. On a essentiellement des études rétrospectives, dont une multicentrique dans les centres de référence, avec une révision systématique des données par un centre expert. Il y a une méthodologie relativement solide pour une étude rétrospective. Est-ce que l'on pourrait espérer mieux ? J'ai essayé d'y répondre tout à l'heure. Je ne pense pas, parce que le gold standard, celle qui a été retenue dans le libellé de l'ASMR, c'est la biopsie endomyocardique.

On continue à utiliser la biopsie endomyocardique très largement pour le suivi des transplantés cardiaques, pour le diagnostic et la quantification du rejet. Mais les transplantés cardiaques, par définition, ce sont des cœurs symphysés puisqu'ils ont été opérés, où le risque de perforation avec le pontome est quasi nul. Ce n'est pas du tout la même chose pour les cœurs non symphysés, en particulier pour des cardiopathies infiltratives où l'on sait que le muscle cardiaque est très fragile. Il est relativement facile malheureusement de perforer.

C'est pour cela qu'aujourd'hui, je pense qu'il n'est plus éthique de lancer des études comparatives en prospectif vis-à-vis de la biopsie endomyocardique. On n'aura jamais de réponse très solide et à mon avis, il faudra se contenter de ce qu'on a aujourd'hui et pas plus.

M. le P^r MERCIER.- Donc cette nouvelle stratégie est supérieure à l'ancienne qui est risquée. Par conséquent, on a envie de dire oui.

M. le P^r DAUBERT.- Il faut évaluer non pas la scintigraphie seule, non pas le radiotraceur que l'on utilise, mais la stratégie diagnostic.

M. le P^r MERCIER.- C'est précisément ma question. Finalement, on est dans une stratégie thérapeutique qui associe diagnostic et thérapeutique.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- François, est ce que tu veux rajouter des éléments de réponse sur la différence entre les différents traceurs et l'ajout de ces examens.

M. le P^r ROUZET.- Tout à fait. C'est ce que j'ai présenté sur les premières diapositives. Depuis que cette stratégie a été adoptée, on constate que le nombre de patients identifiés, donc potentiellement traités, est en franche augmentation. C'est une stratégie qui n'était pas du tout permise par la biopsie endomyocardique, un geste lourd qui n'est pas fait dans tous les centres. Malgré tout, cela permettra de diffuser un diagnostic relativement facile de l'amylose cardiaque dans de nombreux centres et globalement d'offrir un traitement potentiellement en nombre de patients beaucoup plus important. C'est la stratégie globale qui doit être mise en avant et être évaluée.

Après, les différences entre les différents traceurs, je pense qu'on n'aura jamais l'occasion de réellement les comparer face à face. Cela paraît compliqué de randomiser sur un traceur. La question est d'identifier amylose cardiaque et de la traiter.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Si on regarde les chiffres de sensibilité et de spécificités que vous avez donnés et si j'ai bien compris, il me semble que les faux positifs sont relativement importants et semblent concernés sur tous les grades 1 à la scintigraphie. Quel est l'impact sur la prise en charge des malades, ces faux positifs ? Qu'est-ce qui va leur arriver ?

M. le P^r ROUZET.- Ce sont des patients qui vont être adressés justement à la biopsie endomyocardique parce qu'un grade 1 peut correspondre à une forme à transthyrétine débutante, à une forme AL ou une autre forme. On n'a pas de diagnostic de certitude, donc ces patients sont biopsiés.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Grade zéro, il n'y a aucun doute. Grade 2 et 3, il n'y a aucun doute. Quelle est la proportion de grade 1 par rapport à 0, 3 et 4 ? Est-ce que c'est fréquent ou rare ?

M. le P^r ROUZET.- Cela dépend des centres. Si l'on sort les centres de référence qui voient passer les formes héréditaires, si on se limite aux formes sauvages, aux formes séniles où les patients sont identifiés sur la base d'une hypertrophie ventriculaire gauche, on a très peu de grades 1. Soit l'hypertrophie ventriculaire gauche est en lien avec une amylose, donc on sera d'emblée dans un grade 2 ou 3. Si ce n'est pas le cas, ce sera un grade 0. La proportion de grades 1 sera extrêmement faible.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Est-ce que l'on a des chiffres sur l'étude de Gillmore spécifiquement des grades 1 ? Je ne l'ai pas trouvée. Sur 374 patients, j'ai vu que seuls 244 patients ont eu une scintigraphie.

M. le P^r DAUBERT.- Sylvie, tout le monde avait une scintigraphie, mais sur les 374, il n'y en avait que 244 à avoir des dépôts amyloïdes à la biopsie. Il y en avait 100 et quelques qui n'avaient pas d'amylose. C'était autre chose.

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

M. le P^r ROUZET.- Et pour répondre à votre question sur les 374 patients qui ont eu une biopsie endomyocardique, 27 pour lesquels le grade était 1.

M. le P^r DAUBERT.- Leur conclusion était que la quasi-totalité des faux positifs étaient des amyloses AL. On peut avoir des fixations de faible densité, de faible niveau, donc de grade 1 dans les amyloses AL. Tous les faux positifs se situaient dans cette catégorie, dans ce type d'amylose. Pour répondre à votre question, la différenciation est très importante puisque le TAFAMIDIS et les médicaments qui vont suivre n'ont d'efficacité que dans l'amylose ATTR. Dans l'amylose AL, nous avons récemment vu à la Commission de Transparence un autre médicament qui semble donner des résultats intéressants, mais le TAFAMIDIS n'a aucune efficacité dans l'amylose AL. Cette différenciation est très importante. Si elle ne peut être faite par les prélèvements biologiques, c'est-à-dire la présence ou l'absence d'une dysglobulinémie monoclonale, il est recommandé de faire une biopsie endomyocardique pour avoir la preuve histologique formelle.

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans l'amylose AL, on n'est pas obligé de faire une biopsie endomyocardique. N'importe quel tissu, comme les glandes salivaires accessoires ou les graisses cutanées suffisent.

M. le P^r DAUBERT.- Tout à fait, mais ce n'est pas le cas dans l'amylose ATTR myocardique où l'atteinte myocardique est largement prééminente. Il y a relativement peu de diffusion périphérique où les biopsies périphériques sont souvent négatives.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce qu'il y a d'autres questions pour nos experts ? Sinon, je vais demander à Monsieur Rouzet de quitter la séance. Merci beaucoup.

M. le P^r ROUZET.- Merci à vous.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Le débat est ouvert. Monsieur Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le dossier de demande d'inscription était constitué essentiellement d'études issues d'une recherche bibliographique. Le développement clinique n'a pas été mené par l'industriel. Je suis assez d'accord avec Claude sur son évaluation, toujours sur le crantage de l'ASMR. Il est compliqué de valoriser un produit qui n'a pas fait l'objet d'un développement.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- C'est une remarque en passant. On peut souligner le remarquable service de radionucléaire de Bichat doublé d'un remarquable département de cardiologie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il y a un centre expert à Mulhouse.

M. le P^r MERCIER.- Absolument.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ?

Je me pose une question. Encore une fois, le traceur n'est pas remboursé. C'est la scintigraphie osseuse qui est remboursée. Évidemment, il n'y a pas de tomographie cardiaque avec cet examen. Je ne sais pas du tout comment se fera la prise en charge si les autres produits n'ont absolument pas d'indication et n'ont jamais été vus pour une scintigraphie cardiaque. Je ne sais pas ce que cela va changer pour la prise en charge de cet examen selon notre cotation.

M. le D^r LENGLINÉ.- Si l'on met une ASMR IV, ils peuvent demander l'inscription sur la liste en sus et faire rembourser le produit en plus de l'acte, si j'ai bien compris. Sophie peut compléter.

M^{me} KELLEY.- Tout à fait. Si le produit obtient une SMR supérieure à V, le laboratoire pourra prétendre et demander une inscription sur la liste en sus auprès des ministres. Si les ministres l'acceptent, il y aura ensuite une négociation de prix au niveau du CEPS, un prix au niveau d'un arrêté de prise en charge, donc les établissements pourront se faire rembourser le produit à l'euro l'euro en plus de l'acte.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Ce produit n'est pas cher du tout. Combien il coûte ? Par rapport aux produits qu'on vient de voir juste avant, ce n'est pas cher du tout. Ce sont quelques dizaines d'euros. Quelqu'un connaît le prix ?

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Pour les critères d'inscription sur la liste en sus, il n'y a pas que l'ASMR comme critère. Il y a d'autres critères comme le SMR et le prix du produit dans l'indication considérée par rapport aux prestations d'hospitalisation sur lesquelles le produit est susceptible d'être administré. À ce stade, nous n'avons pas la donnée, mais le laboratoire devra la fournir s'il dépose une demande d'inscription sur la liste en sus. En revanche, s'il y a un excès de précoce, on doit avoir connaissance de l'indemnité. Je ne sais plus s'il y a eu un accès précoce sur ce produit, mais on peut avoir connaissance de l'indemnité maximale demandée par le laboratoire.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Le produit n'est pas onéreux. Il est très fréquemment utilisé pour les scintigraphies osseuses. Ce qui va changer, c'est la technique d'imagerie et la durée par rapport à une scintigraphie osseuse banale. Je n'ai pas l'impression qu'il est prévu de revoir l'acte. Je ne sais pas bien comment ce sera pris en compte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport à l'acte, la dénomination actuelle, c'est la scintigraphie myocardique sans utilisation de traceurs de perfusions. C'est l'acte DAQL007 qui pourrait être adéquat, mais il y a une demande de confirmation actuellement à la CNAM.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Ce code n'est pas valorisé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas l'information.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est toute la complexité entre le traceur utilisé banalement tous les jours dans les services de médecine nucléaire, mais pas du tout dans ce but et pas du tout avec la même technique d'imagerie. C'était pour essayer de voir l'impact d'une ASMR différente.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je renouvelle ma question. Le point critique, c'est la valorisation de l'ASMR. Cette valorisation irait plutôt vers un niveau IV si cela permet d'avoir un remboursement pour cette indication. D'un autre côté, comme le faisait très justement remarquer Jean-Claude Daubert, dans ce dossier, il n'y a que des éléments rétrospectifs. Aucune valorisation n'a été apportée par le laboratoire.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Cela ne changera pas la valorisation du produit. Par expérience, la seule chose que cela change, c'est de savoir si le remboursement influe énormément sur où sont faits les examens, est-ce que c'est purement hospitalier ou également en libéral selon la valorisation. Là aussi, cela dépend en plus à quoi on se compare. Si on ne se compare à rien, aucun traceur n'a cette indication-là, mais tous existent. Est-ce que l'ASMR se compare aux autres traceurs osseux ? Dans ce cas-là, ils sont tous similaires. Ou est-ce qu'ils ne se comparent pas à la scintigraphie aux biphosphonates ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Les comparateurs qui ont été considérés, ce sont les autres scintigraphies.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il n'y a pas de comparaison entre produits.

M. le P^r DAUBERT.- Le consensus et les recommandations internationales n'ont pas tranché. Ils citent les trois biphosphonates.

M. le D^r LENGLINÉ.- Donc les comparateurs cliniquement pertinents considérés pour le dossier sont les autres scintigraphies ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Le comparateur demandé, c'est effectivement la biopsie, d'où l'ASMR qui est revendiquée. Néanmoins, on pourrait considérer les autres produits, même s'ils n'ont pas l'AMM aujourd'hui, comme comparateurs cliniquement pertinents et se positionner sur un niveau d'ASMR différent. Il faut choisir en fonction du comparateur qu'on retient.

M. le D^r LENGLINÉ.- Habituellement, les comparateurs, c'est ce qui est fait et recommandé pour les mêmes patients au même stade de la stratégie diagnostic ou thérapeutique. Si je comprends les recommandations, les comparateurs, ce sont plutôt les autres techniques, y compris celles qui n'ont pas l'AMM. Il n'est pas nécessaire d'avoir l'AMM pour être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. À mon avis, il faut plutôt juger de l'ASMR par rapport aux autres techniques de scintigraphie si l'on tente de s'approcher de notre doctrine.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Si on reprend la demande du laboratoire concernant l'ASMR, TECEOS apporte une amélioration du service médical rendu versus les comparateurs pertinents, biopsie endomyocardique dans la stratégie diagnostic actuelle de l'amylose cardiaque à transthyrétine. Le laboratoire se situe par rapport à la biopsie endomyocardique.

M. le D^r LENGLINÉ.- Qu'est-ce que tu en penses, Albert ?

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

M. le Dr TRINH-DUC.- Le laboratoire n'a pas fait l'effort de faire un travail sur son produit lui-même, mais uniquement sur la bibliographie. Cela interroge quand même.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pour le coup, il n'y aura jamais d'étude prospective là-dessus. Le gain est tel que personne ne fera d'étude prospective randomisée.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il faut voir aussi que la scintigraphie ne supprime pas les biopsies endomyocardique. Il y a les cas douteux dont on parlait tout à l'heure où la biopsie endomyocardique reste recommandée. C'est la dernière ligne de la stratégie diagnostic.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Tout à fait. On le fait en cas de suspicion forte, clinique, échographique. En scintigraphie négative, on fait encore des biopsies endomyocardique, mais c'est devenu rarissime.

M. le P^r DAUBERT.- C'est devenu rare, mais c'est encore recommandé.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est difficile parce que les autres n'ont pas l'AMM, mais ce n'est pas évident de savoir si on se compare avec l'absence de scintigraphie cardiaque au traceur osseux si on veut l'identifier. Aucune plus-value d'un traceur osseux par rapport à un autre n'est démontrée. Si l'on considère que c'est par rapport aux autres traceurs osseux, c'est une ASMR V. Si c'est par rapport à la biopsie endomyocardique, c'est une ASMR III ou IV parce que c'est un bouleversement.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, mais cela ne la supprime pas. Cela ne supprime pas son besoin. Ce n'est pas du 100 %. Cela ne supprime pas son besoin.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Non, cela ne supprime pas complètement son besoin, mais cela devient très rare.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Il y a beaucoup de faux positifs quand même.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il n'y a pas de faux positifs. Cela n'existe pas. Les seuls faux positifs c'est amylose AL, une autre amylose. Ce n'est pas rien. C'est entre les deux amyloses. Et là d'autres examens sont faits dans l'indication. On ne fait pas la scintigraphie seule, on fait toujours la scintigraphie et une recherche d'une dysglobulinémie de façon à éliminer les AL tout de suite.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Ce n'est pas ce qui a été fait dans l'étude.

M. le P^r DAUBERT.- C'est une étude rétrospective.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Aujourd'hui, l'indication est revendiquée chez des patients à qui on fait également une recherche de dysglobulinémie monoclonale.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- On n'a pas ces données pour décider. C'est de la présomption. On n'a pas ces données actuellement pour étayer ces résultats.

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Le tableau clinique n'a rien à voir. Monsieur Daubert l'a dit. Un examen biologique est tout de suite réalisé pour éliminer les amyloses AL parce que la prise en charge et le traitement ne sont pas du tout les mêmes. Ils ne bénéficient pas du tout des mêmes traitements. D'emblée, un examen biologique est fait pour séparer les amyloses AL. Ensuite, dans les amyloses TTR, je crois qu'il n'y a pas de faux positifs parce que quelqu'un qui n'a pas de dépôt amyloïde ne fixe pas.

M. le P^r DAUBERT.- Dans les grades 2-3, il n'y a pas de faux positifs, ni de faux négatifs d'ailleurs puisqu'on est à 100 %.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Ce n'est pas ce qui est marqué. Ils disaient 87 % de spécificités des grades 2-3 versus 0-1. Parce que ce sont des AL, c'est cela ?

M. le P^r DAUBERT.- Oui.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Si c'est si facile de les distinguer, je ne comprends pas pourquoi ils n'ont pas fait une analyse spécifique des TTR.

M. le P^r DAUBERT.- Cela existe.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il y a des analyses. Il y a des articles TTR, mais il y a peu de patients et ils sont rétrospectifs aussi.

M. le P^r DAUBERT.- Je n'ai pas donné tous les résultats, mais il y a des tableaux que je pourrais envoyer à Sylvie si elle le souhaite.

Je voulais revenir sur l'indication concernée. En scintigraphie cardiaque pour les diagnostics d'amylose cardiaque ATTR après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères AL par immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum. L'étape biologique précède l'étape scintigraphie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Le diagnostic différentiel, dans la population, est déjà fait par la première étape, c'est-à-dire cette exclusion.

Monsieur Lega.

M. le P^r LEGA.- En tant qu'interniste, on aurait affaire à ce type de patients, sur une suspicion d'amylose ou pas d'ailleurs. C'est juste pour vous dire que la séparation entre TTR et l'amylose AL n'est pas si évidente, déjà sur le phénotype clinique, mais aussi sur le distinguo dans le schéma que l'on vous a présenté, puisque environ 10 % de patients de plus de 80 ans présentent un pic monoclonal. Pour nous, c'est un piège. On peut trouver un composant monoclonal et affirmer l'amylose AL sans une immunocytochimie positive en rapport. Cela peut conduire à des traitements extrêmement lourds et des erreurs de diagnostic. C'était pour enrichir la discussion et introduire cette subtilité.

M. le P^r DAUBERT.- Il y aura des cas particuliers, c'est évident.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Les patients que vous voyez et ceux que voient les cardiologues ne sont pas exactement les mêmes. Soit ils ont une amylose familiale et dans ce cas-là, ils sont suivis de très près parce qu'ils ont la mutation. En effet, on peut voir des grades 1 parce qu'on les suit et l'apparition progressive des dépôts. Soit ce sont des patients âgés avec une hypertrophie ventriculaire gauche et dans ce cas-là, en général, soit ils sont de grade 0, soit de grade 2-3, mais il y a beaucoup, beaucoup moins de grades 1 chez ces patients. Ceux qui ont un suivi progressif pour amylose génétique, ceux-là, le point de bascule n'est pas toujours aussi évident et peut avoir un impact thérapeutique. Il y a des études prospectives actuellement pour savoir s'il faut traiter un patient asymptomatique, à quel grade il faut commencer à le traiter et s'il y a un bénéfice à le traiter avant.

Isabelle.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Personnellement, je ne suis pas très au clair sur l'histoire du comparateur. Avant que l'on passe au vote, je voudrais que cette histoire de comparateurs soit bien claire. Potentiellement, on peut avoir des niveaux d'ASMR différents en fonction du comparateur. A titre personnel, au vu de tout ce que les experts ont dit, je ne serai pas pour prendre les autres scintigraphies, mais je me trompe peut-être. Est-ce que quelqu'un peut éclairer et que l'on vote sur un comparateur établi, qu'on détermine. Du coup, cela va changer complètement le niveau de l'ASMR.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur Daubert, quelle est votre opinion ? Quel est le bon comparateur ?

M. le P^r DAUBERT.- Si l'on raisonne scintigraphie osseuse, on n'a aucun argument solide pour distinguer les différents biphosphonates. Il y en a un qui a été moins utilisé que les autres dans les études. Il n'y en a que deux utilisables en France. Si on mélange tout ça, on va dire que finalement, il n'y en a qu'un, c'est-à-dire TECEOS. Dans la réalité, si on regarde les résultats des consensus d'experts et des recommandations internationales, les trois biphosphonates restent recommandés au même niveau en fonction des disponibilités locales.

Ensuite, il y a la comparaison à la biopsie endomyocardique. Oui, c'était le golf standard au moment où ces études ont été réalisées. Je crois que l'on peut difficilement en sortir. En plus, c'est le comparateur réclamé par le laboratoire.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Vous mettriez une ASMR quoi ?

M. le P^r DAUBERT.- Je mettrai une ASMR V.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pourquoi pas la biopsie ?

M. le P^r DAUBERT.- Parce qu'il n'y a pas eu de comparaison prospective. Il n'y en aura jamais. Il y a peu de comparaisons prospectives.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- Je ne comprends pas parce que la biopsie, c'est le golf standard dans l'étude. Comment on peut se comparer à un golf standard ? Je ne comprends

pas.

M. le P^r DAUBERT.- Comment on peut se comparer au golf standard ? C'était la tradition, l'histoire.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est clair que maintenant qu'il y a un autre examen, on ne fait plus la biopsie parce qu'il y a eu des accidents gravissimes avec la biopsie endomyocardique, en particulier des hémopéricardes.

Isabelle.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Je reste toujours sur ma faim. J'entends très bien, Monsieur Daubert, sur le fait que si ce sont les scintigraphies, forcément il n'y a pas de différence entre les biphosphonates. Du coup, si c'est ce comparateur, on se dirigerait potentiellement tous vers une ASMR V. En revanche, si on parle par rapport à la biopsie, je ne vois pas comment on peut laisser une ASMR V. Ma question n'est pas tellement le niveau d'ASMR par rapport aux comparateurs. Ma question est plutôt : Quel comparateur prenons-nous ? La question, pour moi, réside là.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pierre.

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Je suis assez de ton avis, Isabelle. Je pense qu'il y a deux choix. Soit on fait un vote par rapport aux comparateurs biphosphonates, dans ce cas-là, c'est un niveau V. Soit on fait un vote comme on le fait avec les médicaments dans la stratégie, qui ne serait pas thérapeutique cette fois-ci mais diagnostic, et dans ce cas-là, je pense que le niveau IV peut se discuter.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Professeur Daubert, quel est le comparateur pour vous ?

M. le P^r DAUBERT.- J'ai pris le comparateur qui était dans les demandes du laboratoire. C'est de cela que l'on tient compte habituellement pour évaluer un produit particulier. Le laboratoire, en ce qui concerne sa demande sur l'ASMR versus ces comparateurs pertinents, « biopsie endomyocardique ».

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On va vous suivre. Honnêtement, aucun des deux n'est parfait. On est bien d'accord que le choix est complexe. On choisit une stratégie scintigraphique versus une stratégie histologique, donc on met l'ASMR par rapport à la biopsie endomyocardique.

Monsieur Cornu.

M. le P^r CORNU.- Compte tenu du risque de la biopsie, d'après ce que j'ai compris, je suis très éloigné de ce sujet dans mes pratiques professionnelles, mais quand on a des biopsies à risque sur le plan chirurgical, ce n'est plus une comparaison puisqu'elle est exclue d'emblée du fait de l'importance du risque. Est-ce que vous avez évalué le risque de la biopsie cardiaque sur

un certain nombre de patients ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Oui, il y a des études très anciennes que je ne pourrai pas vous ressortir comme cela et des expériences que tous les cardiologues interventionnels ont eu, d'accidents en cours de biopsie endomyocardique sur des cœurs non-symphysés.

M. le P^r CORNU.- C'est la réponse.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est un risque qui n'est pas nul. Ce sont des patients qui, je le répète, sont pour la plupart âgés et fragiles. Ce n'est pas n'importe quelle population.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Monsieur Cornu, vous en tirez quoi comme conséquence ?

M. le P^r CORNU.- Comme conclusion, je pense que la biopsie myocardique, pour moi, je la rapproche des cas que nous avons dans ma spécialité de neurochirurgie. Du coup, il n'y a plus de comparaison possible. C'est une efficacité clinique qui compte en priorité avec le minimum de risques.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est clair qu'aujourd'hui, les cardiologues ne demandent plus de biopsie endomyocardique, sauf dans des cas extrêmement douteux pour être sûrs que le patient ne bénéficierait pas quand même d'un traitement.

M. le P^r CORNU.- Mais c'est peut-être hors sujet à ce moment-là.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Et après la scintigraphie. Dans ces cas-là, Monsieur Cornu, allez jusqu'au bout, vous mettriez quelle ASMR ?

M. le P^r CORNU.- ASMR IV.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je propose que l'on passe au vote. Merci beaucoup.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Dans le vote, quand chacun va s'exprimer sur le niveau d'ASMR, il faut qu'il mette la question du comparateur en même temps.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je pense qu'il faut le décider avant. On décide par rapport à une stratégie clinique, c'est-à-dire la scintigraphie versus la biopsie endomyocardique. On suit Monsieur Daubert là-dessus.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- C'est clair. Logiquement, on a bien vu une amélioration. Merci.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- C'est uniquement après élimination d'une AL.

M. le P^r DAUBERT.- C'est inclus dans l'indication. Monsieur Niaudet.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis quand même gêné parce qu'il n'y a pas eu de comparaison. Les autres scintigraphies sont disponibles également. Ce n'est pas parce que le laboratoire propose comme comparateur la biopsie qu'on est obligé de les suivre. Même s'il n'y a pas d'AMM pour les autres scintigraphies, elles existent. Je ne vois pas pourquoi on se rangerait derrière le laboratoire obligatoirement.

M^{me} KELLEY.- Une petite précision. On n'est pas obligé de suivre la revendication du laboratoire sur le comparateur au niveau de l'ASMR. C'est un choix que l'intercommission doit prendre, mais vous avez la possibilité de vous éloigner de la proposition du laboratoire.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je ne suis pas le laboratoire, je suis Monsieur Daubert. C'est vrai qu'il y a des arguments dans les deux sens. Il y a des arguments pour et contre.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vous ai remis la définition de la doctrine de la CT sur les comparateurs. C'est ce qu'on fait au même stade de la maladie pour les mêmes patients. Il me semble qu'il a été rappelé que les recommandations, ce n'est pas de faire une biopsie à tout le monde au même stade pour les mêmes patients.

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Ce que j'ai compris, c'est que quand biopsie il y a, c'est-à-dire pas souvent, c'est toujours après scintigraphie. La comparaison ne peut pas se faire sur le même niveau de la stratégie diagnostique. Il y a deux étapes différentes de la stratégie diagnostique dans mon esprit.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est une ASMR dans la stratégie incluant l'autre technique.

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Les biphosphonates.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce qu'il y a des gens qui veulent s'exprimer sur ce que l'on prend comme comparateur à nouveau ? Monsieur Daubert suggérerait la biopsie. Certains membres de la CT, la scintigraphie avec les autres traceurs.

Madame Ducet.

M^{me} le D^r FLUCET.- En tant que cardiologue, j'aurais fait ce qu'a fait Monsieur Daubert aussi, compte tenu de l'historique de ce qui s'est passé avec les cardiomyopathies hypertrophiques et les difficultés de diagnostic qu'on a eu, qu'on a et qu'on a toujours. J'aurais aussi choisi la biopsie.

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Je vous retourne la question, Madame. Au même stade de la démarche diagnostique, est-ce que vous hésitez vraiment entre les deux investigations ? Je lui fais une biopsie ou je lui fais une scintigraphie, ou est-ce que vous lui faites la biopsie après

avoir fait la scintigraphie ?

M^{me} le D^r FLUCET.- Maintenant, on fait scintigraphie. Avant, on faisait la biopsie et maintenant, on fait la scintigraphie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est le premier produit qui est évalué. Les autres n'ont jamais été évalués. C'est cela qui nous gêne. C'est le seul qui a fait un dossier, etc. Sinon les trois traceurs osseux se valent. Ce qui me gêne, pour la pratique, c'est l'accès. L'accès, c'est qui va faire la scintigraphie, donc comment sera valorisé l'acte, parce que c'est cela qui va dépendre. Sauf si l'ASMR est de niveau III ou IV, cela ne changera rien à la prise en charge. On ne prend pas une tomographie cardiaque et une quantification. L'ASMR ne changera que le fait que le traceur osseux sera pris en charge ou pas. Et encore, je ne sais pas si les autres critères. Pour être sur la liste en sus, est-ce qu'il a les autres critères en dehors de l'ASMR ?

M^{me} KELLEY.- Je ne sais pas si la DGOS veut se prononcer. Il y a la DSS.

M^{me} CHEKROUN, pour la DSS.- Bonjour. C'est pour rappeler que l'inscription sur la liste en sus est faite selon différents critères. L'ASMR est un des critères, mais il ne définit pas et n'assure pas une inscription sur la liste en sus. Il y a d'autres critères, tels que le tarif revendiqué par le laboratoire et d'autres critères. L'ASMR devrait plutôt être octroyée au regard des données fournies par le laboratoire et la qualité des données. On ne peut pas assurer une inscription sur la liste en sus.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce que vous savez si l'acte va être réévalué ? Le vrai problème, ce n'est pas tellement le prix du traceur, contrairement au dossier précédent. C'est l'acte de faire une tomographie cardiaque et le fait de quantifier la fixation, ce qu'on ne fait pas du tout dans la scintigraphie osseuse classique.

M^{me} CHEKROUN, pour la DSS.- Je ne sais pas, mais je peux me renseigner sur ce sujet.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Le cardiologue pense que le comparateur, c'est la biopsie et les méthodologistes disent que c'est la scintigraphie. Si on se pose sur un point méthodologie, c'est la scintigraphie osseuse en général.

Est-ce que quelqu'un veut encore exprimer un point de vue là-dessus ? Isabelle, ton avis.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Je suis plutôt les cardiologues tel que cela a été exprimé, par rapport à la biopsie, il y a une amélioration, donc un niveau IV. C'est personnellement ce que je ferai.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Sophie.

M^{me} KELLEY.- Si l'on suit strictement la doctrine de la CT, il faudrait considérer la scintigraphie osseuse pour les raisons qu'Étienne a présenté tout à l'heure.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la CT.- C'est ce qu'a dit Pierre Cochat. Si la biopsie intervient

uniquement quand on a des doutes sur les résultats de la scintigraphie, je ne vois pas comment vous pouvez la considérer comme un comparateur pertinent.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Vous n'avez aucune étude dans cet ordre-là ? C'est la pratique actuelle.

Madame Thouveny.

M^{me} le D^r THOUVENY.- Bonjour à tous. J'ai une remarque sur l'intérêt potentiel pour les cardiologues de créer l'acte CCAM spécifique. Quand on veut extraire nos données statistiques sur la réalisation des actes, cela peut être très pertinent pour eux de différencier la scintigraphie cardiaque avec les biphosphonates de la scintigraphie osseuse. Ils veulent extraire toutes leurs données scintigraphiques, ils vont se retrouver avec des quantités de scintigraphie osseuses et ce sera difficile d'extraire les données spécifiques de scintigraphie cardiaques, alors que s'ils ont un acte spécifique, c'est plus facile.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Dans ces cas-là, soit l'acte est revu. Ce qui peut être gênant de mettre une ASMR IV, c'est que les scintigraphies peuvent vouloir privilégier le traceur qui est sur la liste en sus par rapport à d'autres traceurs qui ont la même efficacité ou qui n'ont pas démontré qu'ils étaient moins bons. C'est cela ? A contrario, cela permet probablement d'avoir un repérage de ces actes-là parce que c'est vrai que la scintigraphie cardiaque aux biphosphonates n'existe pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- La DSS a rappelé qu'on était plutôt censé examiner le dossier plutôt que les conséquences, même si elles sont importantes. C'est plutôt au regard des données scientifiques et de l'apport du produit qu'on est censé rendre nos conclusions. C'est important qu'on ne soit pas trop influencés par les conséquences éventuelles de notre vote. C'est une évaluation scientifique en principe.

M. le P^r NIAUDET.- Tout à fait d'accord avec toi, Étienne.

M. le P^r COCHAT, Président de la CT.- Je reviens sur ce qu'Étienne a rappelé sur la définition du comparateur cliniquement pertinent. Personnellement, après avoir entendu les cardiologues, je ne peux pas considérer que la biopsie est un comparateur cliniquement pertinent après la démarche de la scintigraphie. Que l'on prenne le problème par la comparaison avec les autres marqueurs aux biphosphonates, il n'y en a pas qui ait été faite. Qu'on se place dans la stratégie, cela veut dire qu'on place d'abord les scintigraphies, donc on retombe sur cette problématique de non-comparaison des biphosphonates, puis éventuellement la biopsie endomyocardique. On n'est pas sur un comparateur cliniquement pertinent. Que l'on se place en comparaison avec les autres scintigraphies ou dans la stratégie, on n'a pas d'éléments pour faire difficilement mieux qu'un niveau V.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Les deux comparaisons se justifient. Ce qui me gêne un tout petit peu, quand il y a une nouvelle indication avec une nouvelle technologie technique, les laboratoires ne déposeront pas de dossiers. Ils ne seront pas évalués. On ne pourra jamais voir leurs performances parce qu'un laboratoire n'aura aucun intérêt à se faire

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

un dossier. C'est le seul inconvénient, qu'il n'y aura pas de dossier par indication.

Madame Duly.

M^{me} le D^r DULY-BOUHANICK.- Merci. Je me demandais si l'on pouvait avoir deux comparateurs et voter en fonction de chacun des deux comparateurs.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je ne suis pas sûre qu'on aide beaucoup le ministère si on fait cela. Cela ne s'est jamais fait, il me semble.

M. le D^r LENGLINE.- On peut voter dans la stratégie diagnostic incluant la stratégie qui est recommandée, c'est-à-dire toutes les scintigraphies et éventuellement la biopsie quand elle est recommandée. On peut voter une ASMR dans la stratégie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Honnêtement, ce qui me gêne, c'est que les laboratoires ne déposeront plus aucune demande de dossier quand les indications changeront, y compris quand la technique changera. S'il n'y a pas d'intérêt à déposer un dossier et à la limite, pourquoi faire des études ?

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- La question que posait Madame Duly, c'est parce qu'il arrive parfois en CNEDiMTS que l'on donne deux niveaux d'ASMR avec deux comparateurs. On a encore eu le cas hier dans un dossier. C'est pour cela. Je ne sais pas si cela se fait habituellement pour les médicaments, mais nous, en CNEDiMTS, c'est exceptionnel. Quand il y a un temps de débat et de non-accord consensuel sur la question du comparateur, c'est ce qu'on fait.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- OK, c'est une bonne solution. On peut le faire.

M^{me} KELLEY.- Côté CT, on ne l'a jamais fait, sauf erreur.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Si c'est fait en CNEDiMTS, on peut le faire en intercommission. Cela ne me gêne pas. Après, le ministère verra en fonction de quoi il veut codifier. Je suis d'accord parce que j'ai beaucoup de mal à trancher. J'ai l'impression que les interventions sont très partagées.

On procède au vote. SMR, deux ASMR, on commence par la biopsie et le deuxième par rapport aux autres scintigraphies et ISP. Il y a une revendication d'ISP ou pas ?

M^{me} KELLEY.- Oui.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pour ce qui est de l'ISP, les choses sont simples. Il faut que l'on tire au sort un membre de la CNEDiMTS parce qu'il y a un membre en trop.

M^{me} KELLEY.- Il y a juste une différence par rapport à la CNEDiMTS. Comment feront les ministres pour savoir si le produit est éligible à la liste en sus s'il y a deux niveaux d'ASMR différents en fonction des comparateurs ? Je ne sais pas si c'est suffisamment éclairant.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Hubert, vous pouvez donner la réponse à Sophie.

M. GALMICHE.- C'est tellement rare que je ne me souviens pas si ce sont des cas où il y a la liste en sus.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Il n'y a pas de liste en sus sur le dossier qu'on a fait hier. On l'a déjà fait il y a quelque temps sur d'autres types de dossiers.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je pense qu'il y a peu de chances que le produit soit sur la liste en sus. Personne ne peut me donner le prix ? C'est dérisoire. Le traceur osseux, ce n'est pas le problème, le prix. Par rapport au coût de l'acte, cela n'a rien à voir. C'est plus le repérage de l'acte que le coût.

Lise me propose de voter sur le comparateur ou alors on peut faire deux comparateurs comme le fait la CNEDiMTS.

Isabelle, est-il préférable que l'on vote d'abord pour le comparateur, ensuite l'ASMR ou que l'on fasse les deux ?

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Il faut d'abord être sûr que l'on donne un niveau d'ASMR. La question de SMR et d'ISP, il faut déjà les prendre. Si tu n'as pas de SMR, cela n'a pas de sens de voter l'ASMR.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS. Tout le monde est à peu près d'accord sur le SMR important.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Pour moi, si tu veux, on ne peut pas discuter de l'ASMR tant qu'on n'a pas voté. Très rapidement, si tout le monde est d'accord pour un SMR important et pas d'ISP, au vu des débats, s'il n'y a pas d'opposition, à ce moment-là, il faut voter le comparateur ou prendre les deux comparateurs. Je ne parle pas de la liste en sus, Hubert, mais on le fait en CNEDiMTS. On est bien d'accord ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce que quelqu'un n'est pas d'accord pour un SMR important et un ISP négatif ? Dans ces cas-là, on vote tout de suite pour quels comparateurs ? Vous dites biopsie scintigraphie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- On a 33 votants pour ce vote, 20 voix en faveur du comparateur scintigraphie, 13 voix en faveur du comparateur biopsie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Nous prenons le comparateur scintigraphie. On redémarre avec SMR, ASMR et ISP. Il faut tout voter, SMR, ASMR, ISP.

M^{me} KELLEY.- Dans le contexte du comparateur qui a été voté, à savoir la scintigraphie, vous allez voter pour le niveau de SMR, de l'ASMR et l'ISP.

Inter-commission CT-
CNEDiMTS

Examen extension d'indication : TECEOS 13 MG TROUSSE POUR
PRÉPARATION RADIOPHARMACEUTIQUE (scintigraphie cardiaque)
(acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique monohydraté (sel
tétrasodique de l') stanneux (oxyde)) CT-19727) CIS BIO
INTERNATIONAL

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- Je demande que soit bien précisé le changement de comparateur dans l'avis. Je demande à la DSS de revoir l'acte, parce que sans acte, en effet, on aura beaucoup de mal à identifier ces examens.

M^{me} KELLEY.- On a 33 votants : 33 voix pour un SMR important, 33 voix pour une ASMR V versus la scintigraphie et 33 voix en défaveur d'un ISP.

M^{me} le Pr GUDULEC, présidente de la HAS.- On adopte l'avis sur table avec un SMR important, une ASMR V par rapport à la scintigraphie en changeant le comparateur et sur l'absence d'ISP. Qui s'abstient ? Qui s'oppose ? Merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire