



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juin 2022

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

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 inscription : VIZAMYL 400MBQ/ML SOLUTION INJECTABLE (flutémétamol (18F)) (CT-19717) GE HEALTHCARE SAS

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Bonjour Professeur Krolak, Professeur Verger. Désolée pour le petit retard lié aux produits précédents. On écoute le chef de projet pour le VIZAMYL.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Le dossier VIZAMYL, il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de son AMM que vous avez vu en 2014. VIZAMYL est un médicament radiopharmaceutique impliqué pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques β -amyloïdes neuritiques dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer 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 la maladie d'Alzheimer.

Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, voir les rubriques du RCP.

A noter que VIZAMYL a été précédemment évalué par la commission en mars 2017 et la commission avait octroyé un SMR insuffisant et avait estimé que l'imagerie TEP après administration de VIZAMYL n'avait pas de place dans la stratégie diagnostic des patients adultes ayant une déficience cognitive en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déficience cognitive.

Les revendications du laboratoire pour cette nouvelle évaluation sont un SMR important, une ASMR IV et un ISPS. Depuis la précédente évaluation, le laboratoire a déposé un dossier bibliographique actualisé. L'expertise a été réalisée par le Professeur Krolak-Salmon, neurologue gériatre et le Professeur Verger, médecin nucléaire. Je vous remercie.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Je propose que l'on commence par l'expert clinicien, Professeur Krolak-Salmon.

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Bonjour à toutes et à tous. Je vous propose de mettre en perspective la place de ce potentiel biomarqueur par rapport aux questions que se posent les cliniciens. Je vous rappelle, pour ceux qui ne sont pas familiers de cette hypothèse principale qui explique la maladie d'Alzheimer qui conduit vers les deux lésions caractéristiques en neuropathologie, c'est-à-dire les plaques amyloïdes avec le métabolisme en rouge en haut et les dégénérescences neurofibrillaires liées aux plaques amyloïdes par de la phosphorylation de la protéine Tau. Vous avez un déploiement des protofibrilles et des fibrilles à partir du gène précurseur de l'amyloïde, qui est soumis à l'action de différents sécrétases.

Différents essais cliniques et thérapeutiques sont en cours. Certains ont été arrêtés. Principalement, actuellement, les anticorps monoclonaux contre l'amyloïde et

l'immunothérapie dans le cadre du métabolisme de la protéine Tau. Je vous présente un consensus émanant de la dernière action conjointe européenne appliquée en France qui recense les bénéfices potentiels du diagnostic au moment opportun de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. C'est un consensus d'experts, de cliniciens, de psychologues, généticiens, sociologues qui ont participé à cette action conjointe européenne sous l'égide de la Commission européenne. Ils ont recensé ces bénéfices potentiels d'un diagnostic :

- Le droit de savoir, avec le diagnostic différentiel des maladies apparentées, mais aussi des maladies non neurodégénératives comme l'hydrocéphalie, les processus expansifs, etc.
- Le temps de s'adapter et de prévoir avec un pronostic clairement différent entre les différentes pathologies pressenties face à une plainte cognitive.
- La capacité de prendre des décisions à des stades légers.
- L'amélioration de la qualité de vie avérée par le parcours de soins, notamment non-médicamenteux avec des interventions non-médicamenteuses.
- L'accès à la recherche qui pour nous est un devoir à présenter au patient et son entourage pour toutes pathologies qui ne disposent pas de traitement curatif.
- Des bénéfices pour les proches, les changements liés à la maladie, changements différents en fonction des pathologies, le temps de s'adapter, s'organiser et accéder aux services.

Ce sont les bénéfices attendus d'un diagnostic de précision au moment opportun, c'est-à-dire quand le patient ou l'entourage le demande ou en face de situations à risque.

Pour toutes ces maladies, maladies d'Alzheimer et maladies apparentées, un continuum va débiter cliniquement par une plainte, qu'on appelle *subjective cognitive decline*. La plainte la plus suspecte est la troisième, celle qui s'aggrave avec le temps, dans un temps relativement court, moins de cinq ans, concernant les personnes de plus de 68 ans, centrée sur la mémoire, qui va inquiéter, d'abord le patient, puis l'entourage.

A droite, c'est le lésionnel et clinique qui concerne toutes ces maladies :

- Stade 1 : une phase asymptomatique. Dans la maladie d'Alzheimer, on pense qu'elle dure 15 à 20 ans, c'est-à-dire que les lésions s'accumulent sans aucun symptôme, sans perception subjective d'un déclin cognitif par le patient et l'entourage et sans déclin avéré par les tests.
- Stade 2 de la plainte subjective, déjà des petites modifications comportementales, irritabilités, anxiété.
- Stade 3, des troubles cognitifs légers. Les tests ne sont plus normaux quand on applique de la psychométrie, un bilan neuropsychologique, mais le patient est encore autonome. C'est ce qu'on appelle MCA, le *mild cognitive impairment* ou le trouble neurocognitif léger selon le DSN5.
- Ensuite, les trois stades de l'ex-démence qu'on appelle maintenant troubles neurocognitifs majeurs.

Le continuum est décalé au niveau clinique par rapport à l'accumulation de lésions amyloïdes et DNF pour la maladie d'Alzheimer.

Diapositive suivante, le continuum est montré en fonction du temps selon le modèle de Jack, modèle le plus reconnu à travers le monde. Il montre, selon les marqueurs cliniques et biologiques, l'évolution du statut normal vers le statut anormal. Ce graphique montre la temporalité de l'évolution des marqueurs cliniques et biologiques :

- Tout d'abord, l'évolution de l'amyloïdopathie sera montrée par l'examen du LCR ou le PET-Scan. En décalé, la taupathie, secondaire à l'amyloïdopathie. Ces doubles lésions vont s'accumuler pendant 15 à 20 ans.
- Ensuite, la neurodégénérescence sera montrée par l'imagerie structurale, comme l'IRM, par certains biomarqueurs comme les neurofilaments ou des anomalies en PET-Scan au fluorodéoxyglucose.
- Ensuite, vous avez la clinique avec le trouble neurocognitif, puis la perte d'autonomie.

Ce continuum peut donner lieu à des actions de prévention primaires, secondaires et tertiaires.

Il faut savoir que la littérature, notamment la littérature récente, nous rend très modeste concernant notre diagnostic clinique ou radiologique de première ligne, c'est-à-dire clinique plus IRM. Nous n'avons pas de bonnes performances en termes de valeurs prédictives positives et négatives si on combine consultation mémoire, bilan neuropsychologique et IRM. Ces valeurs prédictives positives et négatives ne dépassent pas 65 %. On va se tromper dans un bon tiers des cas si on s'appuie sur ces premières étapes qui représentent les étapes de routine les plus fréquentes.

Nous disposons de biomarqueurs complémentaires : le liquide céphalorachidien pour l'instant avec l'usage de la protéine amyloïde 1-42 et 1-40 au total une Phospho-Tau et le Petscan qui fait l'objet de la discussion d'aujourd'hui.

Nous avons une classification ATN pour amyloïdopathie taupathie neurodégénérescence qui nous permet de réfléchir quant au diagnostic étiologique.

Sur la diapositive suivante, vous avez la stratégie de diagnostic graduée retenue de façon consensuelle par le collège de médecine générale avec la Fédération des centres mémoires, la Société française de gériatrie et la Société française de neurologie, qui propose une stratégie graduée à partir des soins primaires jusqu'aux soins secondaires.

Trois étapes de diagnostic en fonction du profil du patient :

- première étape, un soin primaire ;
- deuxième étape avec l'IRM, la psychométrie et la consultation spécialisée ;
- troisième étape, si nécessaire, les biomarqueurs lésionnels qui peuvent démontrer une amyloïdopathie et une taupathie.

La troisième étape est proposée pour les cas complexes en cas de troubles cognitifs majeurs. Pour le trouble cognitif léger, c'est discuté avec le patient qui, s'il souhaite un diagnostic de précision avec une valeur prédictive qui passe de 65 % à plus de 95 %, nous engage vers les biomarqueurs lésionnels.

On atteint, avec le VIZAMYL, une performance raisonnable au regard des études qui

confrontent VIZAMYL par PET-Scan aux lésions neuropathologiques, au golf standard qu'est l'examen du liquide céphalorachidien, avec une temporalité de positivité du PET-Scan au VIZAMYL intéressante.

La sécurité du médicament est bonne. La place dans la stratégie diagnostic est graduée. Je pense qu'il serait raisonnable de le placer en seconde intention après la ponction lombaire en cas de contre-indication, d'échec, de résultats dissociés, et pourquoi pas via des RCT menés par les CM2R, ce qui permettrait de contrôler également les flux.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Vous êtes pile dans les temps. Merci beaucoup. Professeur Verger.

M. le P^r VERGER.- Bonjour à tous. Je rappelle l'historique de ce produit VIZAMYL qui a eu une AMM européenne en 2014. L'une des choses les plus importantes pour cette AMM, c'est qu'un résultat négatif de l'examen TEP amyloïde indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. C'est un produit qui pourrait permettre d'exclure la maladie d'Alzheimer.

Je reviens rapidement sur les points que la commission de transparence a soulevés en mars 2017, avec une conclusion d'absence de service médical rendu selon quatre différents points que je vais essayer de développer et de voir ce que l'industriel a apporté depuis 2017.

Pour information, il existe deux autres radiotraceurs de plaques amyloïdes d'autres industriels, qui ont également l'AMM, mais ils n'ont pas eu d'autorisation de remboursement, respectivement en 2013 et 2019.

C'est un *overview* des pays européens avec la législation. En vert, ce sont les pays qui ont autorisé le remboursement des traceurs des plaques amyloïdes. En orange, ce sont les pays pour lesquels ce n'est pas autorisé directement, mais il existe d'autres fonds, notamment financés par l'hôpital, qui permettent de financer ces radiotraceurs.

- Le point 1 de la commission de transparence en 2017, c'était qu'il y avait une gravité de la maladie et une prévalence importante de la maladie d'Alzheimer. Effectivement, ce sont 60 % des démences des sujets âgés.

Je passe rapidement sur la classification ATN qui fait foi en recherche pour classer une maladie d'Alzheimer. Il faut un marqueur A β , amyloïde, ou un marqueur T, Tau, pour parler d'une maladie d'Alzheimer, le marqueur de neurodégénérescences étant associé plus à la clinique, mais n'étant pas forcément nécessaire pour diagnostiquer une maladie d'Alzheimer.

Dans ces marqueurs A β et T, notamment dans les marqueurs A β , soit on peut avoir le marqueur amyloïde par une ponction lombaire, le liquide céphalorachidien et le marqueur biologique, soit par la TEP amyloïde qui fait l'objet de la discussion d'aujourd'hui. Cette classification a été reprise très récemment par le Groupe international pour la maladie d'Alzheimer qui l'a publié en 2021. Il a repris cette classification ATN, à laquelle il associe des signes cliniques. Elle fait foi aujourd'hui. Il y a nécessairement aujourd'hui besoin des biomarqueurs pour aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Ci-joint, une recommandation publiée en 2016. C'est l'ensemble des CM2R couplés à la Société française de médecine nucléaire pour essayer d'indiquer où pourrait être utile la TEP amyloïde. La TEP amyloïde serait intéressante en deuxième intention lorsque cliniquement, on a considéré un doute potentiel, c'est-à-dire surtout des formes jeunes ou des formes cliniques atypiques. Vous savez que les formes cliniques atypiques de la maladie d'Alzheimer sont très fréquentes, beaucoup plus qu'on ne croit. Elles peuvent atteindre à peu près 20 % de l'ensemble des formes de la maladie d'Alzheimer. Pour ces formes atypiques, la clinique est souvent mise à défaut.

On propose les biomarqueurs, notamment les biomarqueurs de ponction lombaire en première intention. Le problème, c'est que les marqueurs de ponction lombaire qui sont remboursés en France, ne répondent pas à toutes les questions puisqu'on a des résultats ambigus chez certains patients. Et chez certains autres, cette ponction lombaire ne peut être réalisée du fait de contre-indications, notamment chez les gens sous anticoagulants ou les patients âgés qui ont une scoliose sévère. Ces patients sont actuellement en impasse diagnostic. On n'a pas de diagnostic que l'on peut proposer par les biomarqueurs puisque la ponction lombaire est en échec, donc les recommandations proposent la TEP amyloïde en deuxième intention.

C'est ce qui est proposé par l'industriel, de restreindre les indications de la ponction lombaire dans son dossier aux patients jeunes ou aux formats atypiques de démence, mais uniquement lorsque la ponction lombaire est contre-indiquée, soit pour des raisons médicales (anticoagulation, scoliose sévère), soit non réalisable pour des raisons techniques ou dans le cas où cette ponction lombaire ne donne pas des résultats contributifs. Cette population est estimée à 1 500 patients par an, 5 à 10 % de la population suspects de MA de forme jeune ou atypique. Ces 5 à 10 %, ce sont les cas pour lesquels la ponction lombaire est contre-indiquée ou non réalisable.

- Le point 2 de la CT de 2017, c'était qu'il y avait déjà la ponction lombaire, donc cela ne servait à rien de rajouter un deuxième biomarqueur. Il était également marqué que les modalités thérapeutiques médicamenteuses étaient limitées.

Je reviens sur les recommandations que j'ai présentées juste avant. Il y a la ponction lombaire, le marqueur amyloïde disponible par cette ponction lombaire, mais la ponction lombaire ne résout pas tout puisque dans certains cas, soit on ne peut pas la réaliser car elle est contre-indiquée médicalement, soit elle apporte des résultats ambigus. Il y a des *cut-off* par rapport à ces biomarqueurs biologiques. Des fois, on est proche du *cut-off* et on n'est pas capable de répondre à la question.

La deuxième chose soulignée par l'industriel, c'est que tout patient a droit au diagnostic. Pour ces patients pour lesquels la fonction lombaire n'est pas contributive ou non réalisable, ils sont en impasse thérapeutique. Cela peut poser des problèmes en cas de directive anticipée ou de participation à des essais cliniques.

Enfin, c'est peut-être plus anecdotique, mais cela mérite d'être précisé. On a maintenant des immunothérapies anti-amyloïdes sur le marché, dont une qui est autorisée par la FDA et non acceptée par l'Agence européenne du médicament. Ces thérapies anti-amyloïdes arrivent sur le marché. On a également deux essais de phase deux pour le gantenerumab et le donanemab.

Ces immunothérapies arrivent et pourraient permettre d'avoir ce type de radiotracer.

- Le point 3 : Il n'y avait pas d'intérêt démontré par rapport aux outils diagnostic disponibles et pas d'impact démontré sur la qualité de vie ou l'organisation des soins.

Pour ce faire, l'industriel apporte de nouveaux éléments, de nouvelles études qui n'étaient pas disponibles en 2017. La plus grosse étude, c'est l'étude IDEAS faite avec les trois radiotraceurs de plaques amyloïde : le flutémétamol, dont on parle aujourd'hui, mais également les deux autres que je vous ai présentés juste avant, le florbetapir et le florbetaben. Ce sont plus de 11 000 patients. Cela a été fait en conditions de vie réelles, c'est-à-dire des sujets adressés sur des consultations mémoires spécialisées qui avaient des doutes diagnostic sur les formes jeunes précoces.

Le diagnostic a augmenté de 80 à 96 % chez les sujets avec un résultat positif mais le plus important, il diminuait de 72 à 10 % dans le cas d'un TEP amyloïde négatif. Il y avait également des modifications dans la prise en charge des patients, notamment si y avait usage de médicaments à la fois chez les patients à un stade de *mild cognitive impairment*, donc avant la démence, ou chez les patients au stade de démence.

Je rappelle aussi d'autres études proposées par l'industriel, notamment une méta-analyse sur l'ensemble des études réalisées en conditions de vie réelles par rapport à ces radiotraceurs de plaques amyloïde. En moyenne, le diagnostic change dans 30 % des cas, avec un changement de prise en charge dans 65 % des cas 38 % si on s'intéresse aux médicaments.

Une autre étude intéressante de 2016 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois différents radiotraceurs dans la contribution au diagnostic ou dans la prise en charge des patients.

Je me permets d'apporter à la Commission de transparence quelques informations complémentaires qui n'étaient pas apportées dans le dossier de l'industriel. D'autres recommandations d'experts publiées en 2020 sur la place que pourraient avoir la TEP amyloïde par rapport à la ponction lombaire toujours dans le cadre de maladies d'Alzheimer sous forme atypique ou de forme jeune. Les auteurs comparaient directement ces deux types de radiotraceurs dans ce tableau, avec un moindre effet indésirable potentiel lorsqu'on fait une TEP amyloïde. Il y a les fameux syndromes post-PL après une ponction lombaire qui peut arriver jusqu'à 10 % des cas. Et moins de variabilité entre les centres et entre les individus par rapport à ces fameux *cut-off*. Parfois, dans les laboratoires, on a du mal à avoir une harmonisation de ces *cut-off*, ce qui est moins le cas lorsque l'on fait de la TEP amyloïde. Enfin, la formation de la TEP amyloïde permet aussi de voir l'étendue de la pathologie amyloïde et la localisation de ces anomalies, ce qui n'est pas le cas avec la ponction lombaire.

Deux études françaises auxquelles j'ai eu la chance de participer, pas avec le même radiotracer, mais elles montraient qu'en conditions de vie réelles, on avait des modifications de diagnostic et des modifications dans l'intention de traiter chez les patients pour lesquels la PL était impossible ou non réalisable ou avec des données ambiguës.

C'est ma synthèse. Avec les nouveaux apports de la bibliographie et les nouvelles recommandations, les différents points soulevés en 2017 peuvent être répandus. Sur les

modalités thérapeutiques, j'ai mis un *white* parce que potentiellement, les immunothérapies anti-amyloïdes ne sont pas officiellement sur le marché.

Merci de votre attention.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Des questions pour nos deux experts ? Ici, le comparateur, c'est la PL. Est-ce que nos deux experts sont d'accord là-dessus ?

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Oui.

M. le D^r VERGER.- Oui.

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

M. le P^r LEGA.- Merci. Une question d'interniste. Je suis membre de la commission de Transparence. Hors protocole de recherche, quel est l'intérêt de faire un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, à part s'il y a une demande très forte de diagnostic pour une maladie incurable.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On va demander à Monsieur Krolak-Salmon.

M. le P^r KROLAK-SALMON.- C'est ce que j'ai présenté comme liste qui a été soumise par l'action conjointe européenne. On débute par le droit de savoir. Un patient vient poser une question diagnostic et il me paraît important de lui répondre au regard des données actuelles de la science. C'est un diagnostic différentiel de maladies qui n'ont pas le même pronostic. Je prendrai comme exemple le syndrome LEI décrit récemment, qui correspond exactement à la même présentation initiale que la maladie d'Alzheimer, une amnésie progressive, mais qui ne va pas évoluer ou très peu avant huit ou dix ans. Le pronostic n'est pas du tout le même qu'une maladie d'Alzheimer. Là, seuls les biomarqueurs vont nous renseigner, la présentation clinique et neuropsychologique étant identique. Nous avons un accès à un parcours de soins qui, je vous le concède, peut être déspecifié. On va prendre en charge les patients de façon pragmatique. Enfin, il y a l'information à l'innovation, l'accès à la recherche qui nous paraît déterminante compte tenu du caractère incurable de ces maladies. Donc un consensus à la fois européen qui a repris au niveau national, qui va dans le sens d'un bénéfice d'un diagnostic au stade léger quand le patient et l'entourage le demandent.

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

M. le P^r VERGER.- Je pourrais compléter avec ce que j'ai présenté, c'est-à-dire le droit au diagnostic, notamment tout ce qui est directive anticipée. C'est important de se projeter dans l'avenir pour ces patients et leur entourage, d'avoir le droit à un diagnostic. Effectivement, tout ce qui est recherche. Il y a de plus en plus de protocoles pour ces immunothérapies anti-amyloïdes. Ce n'est qu'en déterminant des groupes bien classés qu'on pourra voir si ces thérapeutiques marchent. Pendant longtemps, on n'a pas eu d'avancées sur ces thérapeutiques parce qu'on avait des groupes très hétérogènes avec des gens suspectés de maladie Alzheimer qui n'en étaient pas. On a besoin d'avoir des groupes homogènes et bien diagnostiqués. C'est important d'avoir accès à ces biomarqueurs.

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

experts ? Monsieur Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est pour bien comprendre la place par rapport à la ponction lombaire. L'examen d'imagerie par TEP est fait essentiellement chez les patients pour qui la ponction lombaire n'est pas réalisable ou qu'elle donne un résultat douteux. C'est cela ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est ce qui est demandé.

M. le D^r LENGLINÉ.- Est-ce que cette stratégie est validée ? C'est ce qui est recommandé ?

M. le P^r KROLAK-SALMON.- C'est ce que l'on propose. La ponction lombaire est proposée actuellement à environ 15 % des nouveaux patients suivis dans les consultations de mémoire à l'échelle nationale. Parmi ces 15 %, il y aurait 10 % de cas pour lesquels on ne peut pas réaliser la ponction lombaire (anticoagulant, arthrose importante, refus, résultats dissociés ». C'est à ce moment qu'on pourrait indiquer la TEP amyloïde. À partir de la Banque nationale Alzheimer, je tombais sur des chiffres autour de 2 500 cas annuels, plutôt entre 2 000 et 3 000 cas annuels selon nos estimations.

M. le D^r LENGLINÉ.- La TEP ne serait pas proposée à des patients chez qui on n'aurait pas considéré de faire une ponction lombaire. Ce sont les formes à début précoce ou des formes atypiques au plan symptomatique.

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Tout à fait. On le propose de façon séquentielle et graduée.

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

M^{me} le D^r GOURIO.- J'avais une question sur une des études. Quand ils faisaient la recherche de spécificités et de sensibilités, je n'ai pas bien compris le sous-groupe qui était LCR + et PET négatif. Dans la conclusion, ils disaient que c'étaient des stades précoces avec un meilleur bénéfice. J'avais plutôt compris que le PET permettait d'identifier ces stades précoces. Je n'ai pas bien compris l'analyse de ce sous-groupe.

M. le P^r KROLAK-SALMON.- C'est une question très importante. La concordance entre les marqueurs biologiques et les marqueurs de TEP est d'environ 85 %. Dans les études, on a 10 à 15 % de discordance entre les deux biomarqueurs. Ces études ont montré que ces marqueurs de plaques amyloïdes, comme cela a été présenté par le Professeur Krolak-Salmon, apparaissent dix à quinze ans avant, mais on se rend compte dans ces discordances que ce sont souvent des gens qui ont des marqueurs PL positifs avant d'avoir des marqueurs amyloïdes TEP positifs. Finalement, la TEP arrive plus tardivement que le LCR, mais elle est plus corrélée au fait que ces patients vont présenter une maladie d'Alzheimer dans les deux ou trois années qui suivent. Lorsqu'on a une discordance entre les biomarqueurs, biomarqueurs de la TEP sont plus corrélés au risque de conversion en maladie d'Alzheimer. Ces deux traceurs qui restent précoces et qui restent avant les vrais signes cliniques, mais dans la chronologie des choses, on a d'abord les marqueurs PL, puis les marqueurs TEP. C'est comme cela qu'on explique aujourd'hui des discordances entre les marqueurs PL et les marqueurs TEP, de 10 à 15 % environ.

M^{me} le D^r GOURIO.- Merci pour cette explication très claire.

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

M. le P^r CORNU.- Est-ce qu'on a une évaluation du passage des thérapies anti-amyloïdes au niveau de la barrière hématoencéphalique ?

M. le P^r VERGER.- C'est une grande question qui a été posée d'emblée de façon très générale quand on s'est intéressé à ces immunothérapies. Le passage est environ de 8 à 10 % des anticorps. Cela passe. On a des résultats, sans considérer la clinique, mais simplement en considérant les biomarqueurs, excellents. Il y a une détersion amyloïde du cerveau grâce à ces anticorps absolument remarquable. La clinique, c'est ce qui est discuté actuellement, mais cela passe la barrière de façon modérée.

M. le P^r CORNU.- Est-ce qu'il y aurait éventuellement des procédés – comme ceux que vous utilisez maintenant sur les possibilités d'ouvrir la barrière hématoencéphalique – pour rendre plus efficaces les traitements ?

M. le P^r VERGER.- Tout à fait.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est hors sujet, ça prend très peu de temps. Je suis désolée, c'est passionnant, mais cela ne changera pas grand-chose pour l'imagerie.

Monsieur Trinh Duc.

M. le Dr TRINH-DUC.- L'indication, ce sont les patients de moins de 65 ans. Est-ce que pour vous, c'est gênant ? Puisque les moins de 65 ans ce sont des formes dites très précoces. Pour les autres, est-ce que vous regrettez que les études n'aient pas été faites chez les patients plus âgés ?

M. le P^r VERGER.- L'indication, c'est inférieur à 65 ans forme jeune et/ou forme atypique. Il y a aussi tous les sujets plus âgés qui présentent des formes atypiques. C'est loin d'être rare, ces formes atypiques de maladies d'Alzheimer. Cela regroupe des sujets plus âgés avec des formes potentielles atypiques.

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

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Les cliniciens et les sociétés savantes craignent de l'âgisme dans ce cas-là. Ce qui est proposé est de considérer que la forme jeune est une forme atypique. Ensuite, vous avez les formes focales (aphasie progressive, formes visuelles très atypiques). Ensuite, vous avez les personnes plus âgées qui souhaitent un diagnostic de précision pour une information pronostic précise et pour accéder à la recherche. On fera très attention à ne pas appliquer de l'âgisme qui ne serait pas justifié.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ? J'ai une petite question, Monsieur Krolak-Salmon pour vous puisque Monsieur Verger nous l'a dit. Qu'est-ce qui a changé dans le dossier de l'industriel par rapport à il y a quelques années et l'avis de la CT préalable ?

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Les nouvelles études sont très rassurantes en termes de fiabilité du produit. Je pense à cette étude qui confronte le résultat de la TEP au VIZAMYL à la

neuropathologie. Si l'on regarde les critères CERAD de neuropathologie qui sont les plus durs, on a une très bonne corrélation à 90 % entre la positivité du PET-Scan et l'existence de lésions en neuropathologie. C'est très important. Depuis, on insiste sur cette stratégie graduée et personnalisée. On a précisé la place de ce type de marqueur après la ponction lombaire sur des volumes d'examens qui seraient raisonnables et qui viendraient compléter l'information sur les lésions pour une partie de la population qui ne pourrait pas bénéficier de la ponction lombaire. Hélas, en termes de lutte contre l'iniquité, cela nous paraît raisonnable de le proposer en complément pour cette sous-population très précise.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il y a peut-être davantage de comparaisons.

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Il y a encore des études publiées dans les grandes revues qui confirment cette bonne corrélation. La littérature s'est enrichie dans ce sens.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Est-ce qu'il y a une dernière question à poser à nos experts ? Dans ces cas-là, je vous remercie infiniment. Je vais vous demander de vous déconnecter et vous remercier encore de votre expertise.

M. le P^r KROLAK-SALMON.- Merci à vous. Au revoir.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Qui veut décaler le débat ? Une comparaison au LCR et une indication pour les patients qui ont une indication de LCR mais qui ont une contre-indication LCR ou pour lequel le résultat est discordant. C'est ce que j'ai compris.

Quelqu'un veut-il lancer le débat ou est-ce qu'il n'y a pas de débat ? Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Là encore, on est très ennuyé dans la mesure où le SMR me paraît important, mais c'est le niveau de l'AMR. L'industriel n'a pas apporté grand-chose, sinon des données de littérature. D'un autre côté, on voit que le sujet bouge avec la perspective de nouveaux médicaments, notamment d'anticorps monoclonaux tels que ceci a été déjà approuvé par la FDA, même si cela a été un peu contesté. On essaie plutôt de plaider pour un diagnostic précoce. On ne peut pas dire que l'industriel nous a apporté grand-chose.

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

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour bien comprendre, c'est une question pour le chef de projet. Les nouvelles données versées au dossier ne sont pas spécifiquement dans la population pour lequel les experts considèrent qu'il y a une indication, si j'ai bien compris. L'étude la plus intéressante selon les experts, avec la corrélation anatomopathologique, ce n'étaient pas que des patients avec des formes atypiques ou jeunes. C'est bien cela l'étude de 2017 ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est sûr que toutes les données apportées ne sont pas spécifiques dans la population pour laquelle les patients pourraient en tirer le plus de bénéfices.

M. le D^r LENGLINÉ.- On n'a pas vraiment de nouvelles données.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les nouveaux éléments, ce sont les études de corrélation entre la TEP et les biomarqueurs du LCR. Lors de l'évaluation du dossier initial, ce sont des

éléments que nous n'avions pas.

Les autres limites relevées lors de l'évaluation initiale sont :

- L'absence d'étude chez des patients ayant une présentation clinique atypique de maladie d'Alzheimer pose la question de la transposabilité des résultats en pratique courante.
- Les données disponibles ne permettent pas de répondre aux questions posées sur la place d'un tel examen proposé en routine en l'absence de traitement modifiant l'histoire de la maladie malgré son intérêt potentiel dans un contexte de recherche clinique.
- L'absence de données spécifiques chez les patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical, tout particulièrement dans les formats à début précoce de moins de 65 ans, formes atypiques avec atrophie vocale et les formes rapidement évolutives.

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela reste vrai.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les nouveaux éléments permettraient de lever la totalité des limites qui avaient été identifiées lors de l'examen précédent.

M. le P^r MERCIER.- Sauf que se profilent de nouveaux traitements.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ils ne sont pas encore évalués.

M^{me} le D^r COSTAGLIOLA.- On en parlera quand ils auront été évalués positivement.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Je crois que la seule chose nouvelle qu'elle apporte, c'est la comparaison directe avec le LCR et les neurologues ont précisé à qui ils font des ponctions lombaires. Depuis, l'indication de la ponction lombaire, qui est maintenant prise en charge, s'est affinée. Par ailleurs, il y a une comparaison directe des deux. Ce sont les deux éléments nouveaux.

Monsieur Bonnet.

M. le D^r BONNET.- Dans la suite de ce que vous dites, le comparateur, ce sont les biomarqueurs dans le LCR, mais l'indication, c'est quand la PL n'est pas possible. Je mets à part les formes atypiques.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- C'est quand il y a une indication de LCR, mais qu'on ne peut pas la réaliser. Ce sont les mêmes patients.

Est-ce qu'il y a d'autres interventions ? Monsieur Thierry, on n'a pas eu de réponse d'association de patients ?

M. le D^r THIERRY, pour la CT.- Non.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Sur un plan éthique, qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le D^r THIERRY, pour la CT.- J'ai vu que les associations de patients américaines étaient en faveur de l'autorisation du nouvel anticorps monoclonal, mais c'est plus que de la controverse.

C'est un sujet très chaud avec une demande d'enquête initiale.

Je vois une indication qui ne pose pas trop de problèmes, le diagnostic différentiel. Après, il faut mettre un nom à une maladie. Beaucoup de gens sont pour, pour des raisons diverses.

Celle qui me pose problème, c'est l'accès à la recherche. Justifier un examen pour avoir un diagnostic positif pour entrer dans un protocole de recherche, pour moi, cela ne devrait pas être du droit commun parce que cela pose des problèmes de communication vers les patients. Il faut bien expliquer ce que va apporter cet examen, y compris dans son indication restreinte. Si c'est pour poser un diagnostic différentiel, cela ne me pose pas de problème. Si c'est pour entrer dans un protocole de recherche, dans un domaine controversé, cela m'en pose parce qu'il faut que l'information soit correctement délivrée. Bien sûr, il faut favoriser la recherche sur les anticorps monoclonaux et de nouvelles molécules. Mais globalement, sans revenir à la CT où il y avait un gérontologue qui s'appelle Olivier Saint-Jean qui a fait un livre sur le sujet, il faut être prudent.

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

M. le P^r LEGA.- Concernant la recherche, un des buts, c'est l'inclusion protocolaire. Est-ce que l'examen ne devrait pas être supporté par le promoteur ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Il n'y a pas d'indication de recherche pour une autorisation de droit commun. Pour moi, le problème n'est pas là. La recherche, c'est très bien, mais elle est payée en dehors du droit commun. Y a-t-il une indication de PL avec analyse du LCR ? Dans ces cas-là, s'il y a une indication de PL, est-ce qu'il y a une indication pour ceux qui ne peuvent pas avoir la PL ou qui ont un résultat qui ne semble pas en phase avec la clinique, dans une zone grise ?, d'après ce que j'ai compris. Est-ce qu'il y a un intérêt à cet examen à la place de la PL ou après la PL ?

M. le P^r LEGA.- Je comprends bien, mais plusieurs fois, l'argument revient. Cela permettra d'accentuer les efforts de recherche. Encore une fois, j'insiste. Pour monter moi-même des protocoles, habituellement, lorsqu'on demande des examens pour l'inclusion protocolaire, puisqu'il n'y a pas de bénéfice évident sur les stratégies thérapeutiques disponibles, ce sont des coûts imputés au promoteur du protocole.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- La recherche doit être payée par la recherche.

Madame Collet.

M^{me} COLLET.- Bonjour à tous. Je souhaitais simplement faire une petite observation en tant que représentante des associations de patients. J'entends toutes vos remarques scientifiques, etc. Je souhaitais indiquer qu'on est aussi là pour l'intérêt des patients, l'avancée des soins et l'intérêt de la prise en charge des patients. Les deux points évoqués par plusieurs intervenants, de l'intérêt du diagnostic précoce et du diagnostic différentiel, sont des points capitaux à avoir à l'esprit parce qu'on est sur des pathologies qui nécessitent, pour les patients et leur entourage, si on peut avoir une avancée en termes de diagnostic précoce ou d'identification de la pathologie par le biais de diagnostics différentiels, ce n'est pas négligeable. Merci à vous.

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

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Professeur Cornu, que penses-tu de ce dossier-là ?

M. le P^r CORNU.- Effectivement, dans les maladies neurologiques, on a plutôt intérêt à avoir un diagnostic précoce, mais je m'associe à la réflexion qui avait été donnée si un diagnostic précoce est donné, il peut influencer négativement si en plus il n'est pas vérifié suivant l'évolution d'un patient donné. D'autre part, en l'absence de thérapie efficace qui pourrait être prescrite à ce moment, on est dans une difficulté de ce diagnostic précoce. Il est intéressant de bien valider toutes ces techniques d'imagerie et de les corréliser aux examens cliniques.

Et pour rassurer la représentante des patients, quand un problème survient sur le plan neurologique, on est tous amenés à explorer ces patients le plus parfaitement possible, à la recherche d'une cause expliquant le trouble cognitif. La grande majorité des cas, c'est en relation avec des ordres dégénératifs, mais parfois, on trouve des causes curables, mais celles-ci sont prises en charge rapidement.

M^{me} le D^r ADENOT, présidente de la CNEDiMTS.- Tu te diriges vers un SMR positif, bien évidemment. Et avec une ASMR à quel niveau ?

M. le P^r CORNU.- Je mettrai une ASMR IV.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- S'il n'y a pas d'autres interventions, je propose qu'on passe au vote. Est-ce qu'il y a un équilibre entre les deux commissions avec les départs et les arrivées.

M^{me} KELLEY.- Tout à fait. On a 17 votants de chaque côté.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On fait SMR, ASMR. Est-ce qu'il y a une revendication d'ISP ? Il y en a une. On fait les trois.

M. le P^r DAUBERT.- Il y avait la notion de l'âge aussi.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Sauf pour le diagnostic différentiel.

Madame Thouveny

M^{me} le D^r THOUVENY.- Dans les documents, ils voulaient réserver la prescription de l'examen à la RCP, notamment au centre de compétences, mais aussi à une discussion RCP.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pour l'âge, ce qui avait été dit, la plupart du temps, c'est moins de 65 ans, sauf dans quelques cas de diagnostic différentiel.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire avait précisé, dans la stratégie thérapeutique, un âge de début précoce aux sujets de moins de 65 ans.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- S'il l'a demandé, on ne va pas être plus royaliste que le roi.

M^{me} KELLEY.- Je l'ai rajouté.

M. le P^r NIAUDET.- Le laboratoire n'a pas réclamé d'ISP. Pourquoi voter l'ISP alors ?

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On me dit que oui.

M. le P^r NIAUDET.- C'est marqué sur la diapositive, pas d'ISP, revendication du laboratoire.

M^{me} KELLEY.- Il y a une coquille.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- La coquille est dans quel sens ? C'est la diapositive qui est fautive ?

M^{me} KELLEY.- Monsieur le chef de projet, le laboratoire a bien revendiqué un ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je confirme. J'ai peut-être fait une erreur de mon côté.

M^{me} KELLEY.- Comme on va voter dans un périmètre plus restreint que le périmètre de l'AMM, on vous proposera de voter un SMRI en miroir, ce qu'on fait assez régulièrement côté CT. S'il y a une revendication d'ISP, cela fait quatre votes dans le cadre de la restriction d'indications présentée à l'écran. Il faudra voter pour le niveau de SMR, d'ASMR, d'ISP. Ensuite, il y aura une quatrième modalité de vote dans le reste de l'indication, voter uniquement sur le SMR avec un SMRI en miroir. Il faudra répondre oui ou non sur cette proposition.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- L'ISP, est-ce qu'on peut avoir la réponse ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a bien une revendication d'ISP.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- On vote l'ISP.

M. le P^r NIAUDET.- Quel est le comparateur ?

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

M. le P^r NIAUDET.- Elle est impossible. Cela ne peut pas être un comparateur dans la mesure où c'est dans les indications où elle n'est pas possible.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Ils mettent où elle serait considérée comme utile et que le résultat est similaire. C'est une intention de faire une PL et l'impossibilité d'arriver à la faire, donc le besoin d'une PL. Ce sont les patients à qui les neurologues auraient fait une PL.

M. le D^r BONNET.- Comme l'idée est qu'il y ait concordance entre les deux, il ne peut pas y avoir d'ASMR si ce n'est une ASMR V.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Pardon, je n'ai pas compris.

M. le D^r BONNET.- Ma remarque tout à l'heure, effectivement, le comparateur, c'était la PL, mais l'indication, c'est quand on ne peut pas faire la PL.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Quand la PL est dans une zone grise parce qu'il y a des résultats qui ne sont pas interprétables.

M. le D^r BONNET.- Si l'idée, c'est qu'il y ait concordance entre les deux résultats, PL sur le biomarqueur et examen, dans ce cas-là, il ne peut pas y avoir d'ASMR autre qu'une ASMR V. Il n'y a pas de valeur ajoutée.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Sauf chez les patients chez qui la PL sera non-conclusive.

M. le P^r NIAUDET.- Il faut changer l'intitulé du vote : « Le LCR contre-indiqué non réalisable ou a fourni des résultats non concluants ». Ce serait uniquement quand les résultats sont non concluants.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- L'indication reste celle-là. Cela ne change pas. Quand il y a une indication de PL, mais qu'on n'arrive pas à la faire ou qu'elle est non concluante, c'est là qu'on pourrait envisager un test. Cela reste vrai. Non interprétable ou non concluante, cela fait une zone grise.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- On a 35 votants :

- 10 voix pour un SMR important, 9 voix pour un SMR modéré, 15 voix pour un SMR faible ;
- 12 voix pour une ASMR IV, 23 voix pour une ASMR V ;
- 35 voix pour une absence d'ISP ;
- 30 voix pour un SMR insuffisant en miroir et 5 abstentions.

Toutefois, eu égard au nouveau règlement intérieur de l'inter-commission, nous devons revoter entre important et faible au niveau du SMR.

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- Nous sommes obligés de revoter uniquement le SMR puisque c'est ASMR V, pas d'ISP et insuffisant en miroir. Je vous propose de refaire le tour avec important, faible ou abstention.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} le P^r GUDULEC, présidente de la HAS.- 23 faibles, 12 importants, donc SMR faible, ASMR V, pas d'ISP, SMRI en miroir.

Est-ce que vous acceptez qu'on vote sur table ? Dans ce cas-là, je le mets aux voix. Qui s'abstient ? Qui s'oppose ? Merci beaucoup.