HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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.

Seul l'avis d… …atoire

1. Examen, extension d'indication : RAPISCAN 400 µg (IPM) (régadénoson monohydraté) (CT-19808) GE HEALTHCARE SAS

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe à RAPISCAN.

Mme LUZIO.- Madame Mallat ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Concernant des liens de Monsieur Croisille, il n'a pas été identifié de manière susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Croisille, merci de nous rejoindre pour l'évaluation du dossier RAPISCAN qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Nous vous laisserons la parole, puis nous donnerons la parole au Professeur Jean-Claude Daubert, membre de la commission de la Transparence. Ensuite, il y aura un temps d'échange avec vous.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer l'extension d'indication pour la spécialité RAPISCAN, régadénoson 400 µg en solution injectable. Le régadénoson est un médicament à visée diagnostic puisqu'il s'agit d'un agent pharmacologique de stress utilisé dans l'imagerie de perfusion myocardique. Cette demande d'extension d'indication concerne uniquement la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication suivante : RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

Il est à noter que l'AMM initial octroyé en 2010 portait uniquement sur la scintigraphie de perfusion myocardique, selon une procédure centralisée. Il y a eu deux extensions d'indications :

- en 2019 pour l'utilisation du régadénoson dans la mesure de la fraction du flux de réserve pour laquelle la commission a émis un avis en 2020 ;
- l'extension d'indication qui concerne le présent avis, qui concerne toutes les imageries de perfusion myocardique chez les patients adultes, et plus uniquement la scintigraphie de perfusion myocardique.

Dans cette extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP.

Un bref rappel sur les précédentes évaluations :

- Concernant la scintigraphie de perfusion myocardique, la commission avait octroyé, dans son avis du 20 novembre 2013, un SMR faible compte tenu de l'absence d'avantages cliniques par rapport à l'adénosine, malgré deux études de phase III, et une ASMR V.

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

- Dans son avis du 24 juin 2020 pour l'autre indication, la mesure de la fraction du flux de réserve, la commission avait octroyé un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie de diagnostic.

Cette demande d'extension d'indication repose sur des données de nature exploratoire principalement issues d'une recherche bibliographique fournie par le laboratoire, qui concernent les trois actes d'imagerie de perfusion myocardique suivants : la TEP de perfusion, l'IRM cardiaque de stress et le TDM de perfusion.

Nous avons retenu quatre études prospectives, monocentriques, non randomisées et en ouverts, réalisées chez des sujets sains ou chez des patients avec une sténose coronaire qui portaient sur des comparaisons intra-patients, intra-individuels, après injection de régadénoson ou d'un autre agent pharmacologique de stress, le dipyridamole selon les études ou l'adénosine. Une étude portait sur la TEP et les trois autres portaient sur l'IRM cardiaque de stress. Ces données ont suggéré des résultats similaires entre le régadénoson et l'adénosine ou le dipyridamole en termes de visualisation des images et de mesure de la fonction cardiaque.

L'étude la plus conséquente en termes de nombre de patients inclus était une étude observationnelle, prospective, multicentrique espagnole, dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'utilisation du régadénoson dans l'IRM de stress cardiaque en comparaison à l'adénosine. Cette étude a inclus plus de 2 900 patients, dont 2 253 chez qui on a utilisé du régadénoson. Les résultats ont montré un temps d'examen d'IRM cardiaque relativement plus court avec le régadénoson, 34 minutes sur un échantillon de 20 examens et 42 minutes pour l'adénosine. Pour les deux agents pharmacologiques, la fréquence cardiaque et la pression sanguine ont été similaires. Les résultats ont suggéré une similarité sur ces mesures de la fonction cardiaque et de la pression artérielle.

En ce qui concerne le scanner coronaire de perfusion, le laboratoire a fourni une étude qu'il a financée, une étude prospective de phase II multicentrique, ouverte et randomisée, qui avait pour objectif d'établir la non-infériorité entre l'imagerie par scintigraphie myocardique et l'imagerie par scanner coronaire avec le régadénoson. Les résultats suggéraient une efficacité similaire du produit entre les deux types d'imagerie. Il est à noter que ces données étaient de nature exploratoire. Pour cette dernière étude, il n'y a pas eu de comparaison avec un autre agent pharmacologique de stress, ni de comparaison avec la coronarographie qui reste l'examen de référence.

En termes de tolérance, aucun nouveau signal de sécurité avec ces données fournies. Le profil de tolérance du régadénoson reste similaire à celui précédemment établi dans la scintigraphie myocardique. Il est à noter toutefois que ce produit peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des événements cardiovasculaires comme des ischémies myocardiques, des hypotensions, des crises hypertensives ou des blocs auriculoventriculaires, qui nécessitent une surveillance accrue de la fonction cardiaque et des signes vitaux lors de son utilisation.

Les points de discussion en résumé de ce dossier :

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

- On a des données d'efficacité de nature exploratoire qui ne permettent pas de tirer de conclusions robustes quant à un éventuel diagnostic du régadénoson ou par rapport à un autre agent pharmacologique de stress dans les trois indications d'imagerie ciblée (TEP, IRM et scanner coronaire).

- Selon l'EPAR, ces données sont néanmoins conformes à l'utilisation du régadénoson dans la pratique clinique. Il faut souligner que les sociétés savantes, comme la Société française de radiologie, de cardiologie ou d'imagerie cardiologie cardiovasculaire, soulignent la plus grande facilité d'utilisation de ce produit par rapport aux autres agents comme l'adénosine ou le dipyridamole, grâce à son injection intraveineuse directe, son dosage unique et sa rapidité d'effet.

- En termes de tolérance, le profil de sécurité est semblable à celui déjà connu. Il nécessite une surveillance continue de l'ECG et des signes vitaux.

- En ce qui concerne le statut des actes concernés, l'IRM cardiaque de stress est actuellement en France un acte validé et pris en charge. La TEP de perfusion myocardique est un acte en cours de validation par le service des actes. Le scanner coronaire n'est pas un acte inscrit, ni pris en charge pour le moment en France.

Je passe la parole à nos experts que je remercie. Il s'agit du Professeur Pierre Croisille, notre expert externe, chef du département de radiologie du CHU de Saint-Etienne. Ensuite, nous écouterons le rapport du Professeur Jean-Claude Daubert, notre membre référent.

M. le P[r] CROISILLE.- Merci. Je vais rappeler le contexte. On parle de la maladie coronarienne chronique sur un angor stable, des douleurs suspectes d'une angine de poitrine stable.

Quelques chiffres. C'est un vrai problème de santé publique dans le monde. C'est la première cause de décès. En France, c'est également un problème, même si les choses vont mieux, puisque c'est devenu la deuxième cause de mortalité chez l'homme et reste la première cause de mortalité chez la femme. On considère qu'il y a un chiffre très conséquent de cardiopathie ischémique, notamment des patients âgés en France.

Pour illustrer ce cas, je voulais vous présenter une imagerie fixe d'un patient qui correspond typiquement à la population, une douleur thoracique à l'effort typique chez quelqu'un plus de 50 ans, un homme qui relève en première intention d'une exploration non-invasive. Une exploration en IRM de stress permet de voir le défect de moindre perfusion. L'IRM apporte une deuxième information. Il y a, dans la même région, de manière beaucoup plus restreinte au sous-endocarde, une zone cicatricielle. Cet examen pousse à réaliser une exploration coronographique pour décider du traitement. On tombe sur une occlusion chronique de la coronaire droite. Je plante le décor pour arbitrer cette question.

La stratégie thérapeutique de prise en charge est bien réglée avec des recommandations récentes de la société européenne mises à jour en 2019 et largement reprises par les sociétés savantes françaises en 2021. Elle est basée sur le calcul d'une probabilité prétest sur les symptômes cliniques : douleur ou dsypnée, le sexe et l'âge. Cela permet de situer un patient

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

dans ce tableau. On avait un patient de plus de 50 ans. Il avait 32 % de probabilité prétest. On a eu raison de faire cet examen :

Si le patient est à 15 % de probabilité, il est candidat et on doit lui proposer une exploration non-invasive fonctionnelle en première intention, en sachant que les recommandations des sociétés savantes européennes et françaises ne font pas de recommandations sur le choix technique parmi les techniques disponibles (scintigraphie, IRM ou autres).

Si le patient est en dessous de 15 %, le risque est modulé selon la présence ou pas de facteurs de risques, calcifications, dysfonction VG, anomalies ECG. On va le faire glisser soit dans un risque inférieur à 5 % et il aura un coronoscanner, soit il rebascule à plus de 15 %, et là encore, une exploration non-invasive. Aujourd'hui, les explorations non-invasives ont pris une place très conséquente dans le diagnostic de la maladie coronarienne et son suivi. La place de la coronaro-diagnostic en première intention ne se pose qu'en deuxième intention ou s'il y a une décision de revascularisation très complexe à haut risque, des cas très particuliers.

Les comparateurs, ce sont les autres agents pharmacologiques :

- La dobutamine à forte dose, le seul ayant l'AMM pour l'IRM, mais en raison de la complexité de ces examens et des risques liés au fait que l'on a besoin d'induire une ischémie véritable sur un patient qui est dans l'IRM, on n'est pas dans des conditions idéales fait et la durée de 20 minutes à peu près, puisqu'il faut monter par palier de cinq minutes, fait que quasiment personne n'en fait.

- Les deux autres comparateurs : l'adénosine utilisée par beaucoup et la persantine hors AMM pour l'IRM et pour les quelques autres explorations.

On est dans une situation compliquée. Le besoin n'est pas couvert pour le faire dans de bonnes conditions et freine l'utilisation de l'IRM pour les raisons que je vais évoquer dans quelques instants. Le scanner et le TEP sont deux indications plus marginales parce qu'elles sont en devenir. On peut discuter ce point tout à l'heure.

Les études ont été discutées précédemment. Il y a une asymétrie des deux bras pour la bonne raison qu'on était dans une sorte de registre multicentrique où l'indication dépendait du fait qu'il n'y a pas de contre-indication. Dans cette étude, il y avait à peu près 300 patients qui avaient des problèmes respiratoires type BPC ou asthme. Après, il y avait la volonté de laisser la liberté aux gens d'utiliser telle ou telle technique. Il y a eu beaucoup plus de régadénoson que d'adénosine. Pour autant, on a un gain en termes de temps. Huit, dix minutes, c'est le surcoût en temps de l'adénosine. Les deux peuvent être diagnostiqués.

Outre le fait qu'il y avait moins d'effets indésirables avec le régadénoson plutôt que l'adénosine, dans le groupe régadénoson, ils ont eu 300 patients ayant une BPCO ou un asthme, qui sont une contre-indication à l'adénosine ou à la persantine et qui peuvent être explorés dans ces conditions. Dans ces conditions, ils n'ont eu que deux cas de bronchospasme non sévère et aucun décès lié à cette pathologie. C'est un élément très important.

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

Pour conclure, l'efficacité est similaire à celle de l'adénosine. Certains papiers permettent de mettre en évidence que l'importance de la vasodilatation est similaire pour ces deux molécules, élément déterminant pour la précision de cette méthode. Le bénéfice relate de deux points. D'une part, la meilleure sécurité de l'utilisation. Le fait qu'il y ait une dose unique, ce n'est pas qu'un confort. Il faut comprendre que lorsque l'on va utiliser ces drogues dans un contexte qui est celui de l'IRM, le personnel est déjà sous tension et ne prescrit pas ces drogues tous les jours. Il y a potentiellement des risques de calcul de dose, parce que dans le cas de l'adénosine, c'est un calcul au poids, donc un calcul de vitesse de la seringue. Il y a un risque théorique, mais dans le contexte actuel de pénurie de manipulateurs, c'est un risque qu'il ne faut pas mésestimer.

Un patient BPCO asthmatique, c'est une énorme possibilité offerte parce que ce sont des patients qui sont réfutés pour ce type d'exploration non-invasive. L'élément de confort, c'est qu'il n'y a pas besoin d'avoir une voie veineuse supplémentaire, qui est une perte de temps et un problème de confort. Je ne suis pas spécialement un adepte d'avoir deux voies veineuses. Ce n'est pas très agréable. L'élément de tolérance est un élément important.

Il y a un élément à citer. Le fait qu'on va gagner du temps rend possible la réalisation d'une IRM, un élément non irradiant, comme l'échographie, mais ce n'est pas le cas des autres technologies. Elle est largement rappelée comme étant une recommandation de l'ASN à privilégier notamment pour les populations fragiles et elle sera beaucoup plus performante chez les patients, en particulier obèses ou ayant des cardiopathies. Ce sont les recommandations de la société française.

À la question impact sur l'organisation des soins, je réponds oui car l'IRM, comme le scanner, permet de répondre simultanément à plusieurs questions et pas qu'à la question posée. C'est dans l'intérêt de la prise en charge.

Le gain de huit à dix minutes est un élément très important. Il faut vous rappeler que dix minutes, c'est une IRM simple de genou ou de crâne. Lorsque vous gagniez dix minutes pour chaque patient, c'est la possibilité de faire d'autres examens sur un temps d'examen fini. C'est un élément important en termes d'organisation de la prise en charge des patients.

Enfin, il y a un élément de coût à garder en tête, même si ce n'est pas directement la question qui m'est posée. Tous ces examens n'ont même pas le même coût. Une IRM, 69 et 172 euros pour le forfait technique. Le scanner sera moins cher. La tomographie par émission de positons est deux fois plus chère et la TEP sera encore quatre fois plus chère que si on le met en référence IRM. Faciliter la variation d'examens coûteux a un intérêt pour nous tous parce que c'est préserver la ressource.

En qualité de vie, il n'y a pas de différence.

La population cible, ce sont toutes les indications qui relèvent de celles que j'ai détaillées précédemment, notamment les probabilités prétests entre 5 et 15 %. Les chiffres sont difficiles à retrouver puisque les seuls chiffres sont ceux de la HAS qui datent de 2013. La distribution des examens est en majorité réalisée en scintigraphie. 300 000 patients à peu près

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

relèvent de type d'exploration dont la moitié était réalisée en scintigraphie. La part de marché de l'IRM n'était que de 6 %. Les données n'ont pas été actualisées.

La population cible particulière, ce sont les patients coronariens qui ont des problèmes respiratoires réputés et toutes les populations cibles pour lesquelles, en premier lieu, on va privilégier une exploration de radiant. Pour situer combien de patients, les BPCO asthmatiques et les patients polypathologiques, on parle de 5 % environ de la population.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Claude Daubert.

M. le Pr DAUBERT.- Pierre Croisille a dit l'essentiel. Je vais seulement donner une vision cardiologique et essayer de resituer la place de l'imagerie de perfusion sensibilisée par RAPISCAN avec ses trois modalités revendiquées dans l'AMM (IRM, TEP et coroscanner) et les resituer dans la stratégie générale de dépistage et d'évaluation de la maladie coronarienne stable.

Que disent des recommandations internationales ? Premier constat, l'imagerie coronaire non-invasive, c'est-à-dire le coroscanner, apparaît comme une évolution importante par rapport aux recommandations précédentes. Cette plaque s'expliquerait par l'amélioration continue des performances du coroscanner, mais aussi par les résultats de grandes études de stratégies comparables. Les principaux résultats affichés sur cette diapositive démontrent la non-infériorité d'une stratégie de diagnostic basée sur le coroscanner en premier, comparé à une stratégie basée sur un test fonctionnel en premier pour prédire le risque d'événement clinique majeur à deux ans. Il y a l'aspect diagnostic, mais il y a aussi l'aspect évaluation et pronostic de ces différents examens à prendre en compte.

En pratique, le choix du premier examen, test anatomique ou test fonctionnel, va dépendre des caractéristiques du patient et de la probabilité prétest, des performances diagnostic du test, de l'expertise (coupure son 8, 00'21'20). On peut le voir dans les deux sens, mais ce couple doit être une réalité dans tous les cas, et de l'accessibilité du test. On sait que les examens d'imagerie dont on discute aujourd'hui ne sont pas les plus facilement accessibles en France actuellement.

Il n'est pas fait allusion dans les recommandations au coût du test et au rapport coût-performance. Comme il s'agit d'un dépistage à grande échelle et de tarification dont Pierre Croisille nous a dit qu'elles allaient d'un à dix, il est évident que le coût est un paramètre que l'on ne peut ignorer, même s'il n'intervient pas dans notre discussion aujourd'hui.

Je voudrais faire un petit rappel sur les anomalies que l'on recherche avec les tests d'imagerie fonctionnelle. Cette figure simpliste rappelle les événements de la cascade ischémique chez le coronarien. Tout débute par une anomalie de perfusion, avec une diminution critique du flux coronaire dans une artère sténosée. Cette anomalie de perfusion, qui ne caractérise pas en soi l'ischémie, peut être détectée par les techniques d'imagerie de perfusion dont on parle aujourd'hui.

Les premières conséquences visualisables de l'ischémie proprement dite sont des anomalies de cinétique segmentaire dans le territoire hypo-perfusé avant que n'apparaissent les

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

anomalies sur l'électrocardiogramme, puis éventuellement les signes cliniques et la douleur. Pour visualiser ces anomalies de cinétique segmentaire, on utilisera une imagerie de fonction, essentiellement l'échocardiographie dont on n'a pas parlé jusqu'à présent ou l'IRM. Notons tout de suite l'intérêt particulier de l'IRM par rapport aux autres examens car il va permettre d'associer analyse de perfusion et analyse de fonction.

En pratique, les tests fonctionnels vont combiner un stress pour enclencher la cascade ischémique et une méthode de traitement du signal pour la visualiser et la quantifier. La méthode de stress de référence reste l'épreuve d'effort car à côté de son rôle inducteur d'ischémie, elle permet de reproduire les symptômes cliniques, donc de corréler symptôme et ischémie. Elle renseigne sur la capacité fonctionnelle du patient et a une valeur pronostic inégalée. C'est toujours réalisable ou interprétable et sa réalisation n'est pas aisée. Cela a été fait, mais elle n'est pas aisée avec les techniques d'imagerie lourde dont on discute aujourd'hui.

Dans ces situations particulières, on peut substituer à l'effort un stress pharmacologique, soit par un inotrope, habituellement la dobutamine en perfusion IV à concentration croissante qui va reproduire des effets proches de l'épreuve d'effort dont le but est de créer une hyperémie et un phénomène de vol coronaire, c'est-à-dire de détourner le flux coronaire des territoires mal irrigués vers les territoires sains.

Pierre Croisille a cité les trois produits utilisés en pratique, dont deux agonistes sélectifs des récepteurs A_{2A} de l'adénosine, adenoscan et RAPISCAN. En pratique, le choix du stress dépendra des caractéristiques du patient et de la méthode de traitement du signal ou de l'imagerie utilisée. On réserve le stress pharmacologique par vasodilatateur essentiellement aux examens dont on parle aujourd'hui, l'imagerie de perfusion. Elle est très peu utilisée dans les autres modalités d'imagerie.

Pour donner une idée de l'utilisation actuelle des tests fonctionnels en France, j'ai fait figurer les statistiques des actes remboursés par l'Assurance maladie en 2020. Malgré ses limites, l'ECG d'effort reste de très loin l'examen le plus réalisé, devant à égalité l'échocardiographie d'effort au dobutamine et la tomoscintigraphie d'effort ou avec stress pharmacologique. En 2020, l'IRM fonctionnelle de stress n'était pas encore remboursée. L'acte a été créé en avril 2022. On sait que la demande est déjà forte. En revanche, TEP et scanner de perfusion ne sont pas encore inscrits à la nomenclature.

Je passe sur les performances diagnostic des différents tests fonctionnels. Ces performances sont assez proches en termes de valeurs prédictives, positives et négatives, d'un examen à l'autre.

Concernant RAPISCAN que l'on évolue aujourd'hui, je ne reviendrai pas sur les études en vie réelle, sinon pour apporter une précision par rapport à ce qu'a dit Pierre Croisille. Dans l'étude espagnole institutionnelle pilotée par la Société espagnole de cardiologie, les patients qui avaient un antécédent d'asthme et qui ont reçu RAPISCAN avaient tous auparavant une injection IV d'aminophylline. La très faible incidence de bronchospasme observée dans cette série doit être relativisée par le prétraitement.

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

Concernant le RAPISCAN, je dirai quelques mots sur les études comparatives qu'a citées la chef de projet, études comparatives entre différents agents de stress. J'ai relevé quatre études séquentielles comparant RAPISCAN, l'adénosine et/ou dipyridamole : l'ordre d'administration n'était pas randomisé ; les produits étaient administrés dans le même ordre, soit au cours de la même session à 20, 30 minutes d'intervalle, soit lors de deux sessions à trois ou quatre semaines d'intervalle ; la méthode de perfusion était essentiellement l'IRM.

Dans les limites méthodologiques de ces études et si on essaye de synthétiser les résultats, les investigateurs mettent en avant :

- La facilité d'utilisation de RAPISCAN avec l'injection IV directe et la dose unique ;
- RAPISCAN et adénosine ont des effets similaires sur les indices de perfusion myocardique et des performances diagnostic identiques, supérieures à celles du dipyridamole.
- La réponse hémodynamique est similaire entre les deux agonistes.
- La baisse de pression artérielle ischémique est moins importante et moins prolongée qu'avec la persantine et le dipyridamole.
- Cela se retrouve au niveau de la tolérance qui est meilleure avec les deux agonistes qu'avec dipyridamole.
- Si l'on essaie de comparer les deux agonistes, il semble y avoir moins d'effets secondaires de faible intensité type bouffées de chaleur avec RAPISCAN qu'avec l'adénosine.

En conclusion :

- L'épreuve d'effort reste le mode de stress pour les tests fonctionnels de dépistage et d'évaluation de la maladie coronarienne.
- Les stress pharmacologiques dont RAPISCAN doivent être réservés, comme le souligne l'intitulé de l'AMM obtenue par le laboratoire, « aux patients ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate ».
- Concernant les trois méthodes d'imagerie de perfusion sensibilisées par RAPISCAN, on doit souligner un niveau de validation et de développement clinique très inégal. L'IRM est déjà passée dans la pratique clinique et remboursée depuis avril dernier avec un acte spécifique sous l'intitulé « *IRM fonctionnelle du cœur avec épreuve pharmacologique de stress ».*
- Une demande pour la TEP est en cours d'instruction mais non-aboutie à ce jour.
- Il n'y a pas de demande pour l'angioscanner de stress qui, des trois méthodes, est de loin la moins (inaudible son 8, 00'29'21).

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

- Je pense qu'il serait imprudent de donner d'emblée un avis favorable à RAPISCAN pour tous les actes d'imagerie de perfusion inclus dans l'AMM car ce serait une forme de reconnaissance officielle pour certains actes qui ont été peu évalués et non scientifiquement validés.

- Je souhaiterais personnellement que l'avis comporte une mention de type *« sous réserve que l'acte d'imagerie de stress soit inscrit dans l'ouverture et qu'il ait une validation officielle »,* ce qui est le cas pour le moment uniquement de l'IRM.

Concernant le niveau d'évaluation de RAPISCAN, je proposerai, comme lors des précédents examens du produit, un SMR faible car les preuves restent d'un niveau méthodologique modeste et une ASMR V.

Voilà ce que je voulais dire pour ce produit et pour les actes d'imagerie qui lui sont liés. En évaluant RAPISCAN dans des indications particulières, on évalue aussi les actes d'imagerie concertés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à tous les deux. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Sur la dernière diapositive, Jean-Claude, tu parles du coroscanner quand tu parles du scanner qui n'a pas d'acte validé, de CCM validé ?

M. le Pr DAUBERT.- On ne parle pas du coroscanner. On ne parle pas de l'examen anatomique. Je me tourne vers Pierre Croisille qui connaît certainement bien la nomenclature concernant le scanner coronaire et le scanner cardiaque Je parlais de l'angioscan de perfusion, un acte différent qui nécessite un stress dans le cas particulier de RAPISCAN.

M. le Pr CROISILLE.- Il n'existe pas de cotations spécifiques. Cela veut dire que l'examen, comme cela a été le cas pour l'IRM pendant de nombreuses années, a été fait comme une IRM standard. Pour compléter ce qui a été dit, la demande d'extension pour le scanner est en devenir et qui a un intérêt parce que c'est un examen rapide, facile à faire et qui, en termes d'exploration des populations, est un élément important. Pour ce qui est de la TEP, il y a une réalité, il faut avoir un générateur à rubidium qui est le traceur utilisé. C'est extrêmement cher, je n'ai pas les chiffres. Au millier d'euros près, un générateur de rubidium, c'est entre 40 000 et 50 000 euros pour un mois plus le coût de l'examen. On parle d'une stratégie d'exploration extrêmement coûteuse pour la société. Il existe très peu de données sur la vraie valeur ajoutée de cette exploration.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet.

M. le Pr BONNET.- Je voulais savoir le SMR qui avait été adopté pour le dipyridamole et l'adénosine, les comparateurs.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils ne sont pas disponibles. C'est trop vieux.

M. le Pr DAUBERT.- Le dipyridamole n'a pas d'AMM dans cette indication. C'est une utilisation très large hors AMM. Par exemple, l'équipe française la plus avancée dans l'IRM de stress vient

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

de publier une série de 35 000 examens réalisés avec le dipyridamole, c'était hors AMM. Cette statistique est intéressante. On essaie de dépister ou d'évaluer une maladie coronaire, donc on va déclencher une ischémie, ce qui peut avoir des conséquences cliniques qui ne sont pas toujours très simples. Dans cette série de 35 000 examens faits avec dipyridamole, il y a eu : 35 angors instables qui ont nécessité une admission secondaire en unités de soins intensifs ; deux infarctus ; deux attaques cardio-ventriculaires. C'est pour souligner que quel que soit le type de stress pharmacologique que l'on utilise, les indications doivent être bien sélectionnées, les patients doivent être bien sélectionnés et tous ces examens nécessitent une complémentarité très étroite entre cardiologues et imagerie, et une surveillance attentive. Je pense que Pierre Croisille sera du même avis.

M. le Pr CROISILLE.- Tout à fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- C'est plutôt une remarque Ce matin, le Bureau a souhaité solliciter, par rapport au TREDALAN théophylline, l'ANSM pour revoir le bénéfice-risque. J'ai entendu que les patients asthmatiques bénéficiaient au préalable d'une injection de théophylline. Je me dis attention parce que si on refait le rapport bénéfice-risque de théophylline, je ne suis pas sûr que la niche qui risque de se développer avec l'injection chez les patients asthmatiques – ils sont assez nombreux – risquait de voir disparaître un produit qui, de toute façon, est en train de mourir de sa propre mort. Est-ce qu'il y a un vrai intérêt à faire une réévaluation du bénéfice-risque de la théophylline aujourd'hui ? Personnellement, je ne vois pas, ce d'autant plus que par rapport à la remarque du positionnement de l'injection d'aminophylline chez les patients potentiellement coronariens.

M. le Pr DAUBERT.- Je suis d'accord. Je rapportais ces données parce que c'est l'étude observationnelle de très loin la plus importante, en plus une étude institutionnelle qui n'était pas financée par l'industrie. Ils avaient fait ce choix d'une injection systématique d'aminophylline avant l'injection de RAPISCAN chez les patients qui avaient un antécédent d'asthme ou de BPCO. C'est un choix. Je rapporte ces données parce qu'elles sont là, mais cela ne fait pas partie du protocole habituel utilisé en France ou dans les autres pays européens.

M. le Pr CROISILLE.- Si je peux me permettre une remarque, c'est absolument atypique, pour ne pas dire jamais utilisé. J'avoue que je n'avais pas fait attention à ce détail, qui n'en est peut-être pas un. Personne n'utilise au préalable, même chez les gens qui ont des facteurs de risque. Aujourd'hui, un patient BPCO, soit il a une VEMS inférieure à 50 % et on va le réfuter, soit il a une VEMS supérieure à 50 % et auquel cas on lui propose le régadénoson. S'il n'a pas de régadénoson, il n'a pas d'exploration avec un vasodilatateur. On n'injecte jamais de théophylline dans la pratique et je ne connais pas de recommandation dans ce sens-là.

M. le Pr DAUBERT.- J'avais cité cette donnée uniquement pour expliquer éventuellement le très faible taux de bronchospasme observé chez ces patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- S'il n'y a plus de questions ou de commentaires, je vous remercie beaucoup, Monsieur Croisille, pour vos réponses. Bonne fin de journée.

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

M^me^ KELLEY.- Une petite précision pour répondre à Monsieur Bonnet, le chef de projet a relevé à juste titre que ADENOSCAL est trop vieux pour avoir un SMR, mais ADENOSINE ACCORD avaient eu une évaluation en 2018 et le SMR était faible pour le générique. Tu as raison.

M. le P^r^ COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r^ MERCIER.- Tu recommandes une ASMR V, mais il n'y a pas de comparateur. D'un autre côté, il y a un certain nombre d'arguments pour penser que ce médicament est plus rapide dans son utilisation et a moins d'inconvénients. On a quelques éléments de supériorité sur les autres, non ?

M. le P^r^ DAUBERT.- On a des éléments de supériorité vis-à-vis du dipyridamole et de la persantine, mais ils n'ont pas d'AMM dans cette utilisation. Vis-à-vis de l'adénosine, le seul avantage est l'injection intraveineuse directe comparée à une perfusion de cinq à six minutes et c'est une dose unique comparée avec dipyridamole comparée à une préparation en fonction du poids. Sinon, les deux produits sont identiques en termes d'effets cliniques et de tolérance. Il y a peut-être un peu moins d'effets mineurs, type bouffées de chaleur, troubles vasodilatateurs avec RAPISCAN qu'avec ADENOSCAN. C'est à la marge. Si on considère uniquement les effets secondaires deux ou plus, il n'y a aucune différence entre les deux.

M. le P^r^ MERCIER.- Ton ASMR serait V + ou IV-.

M. le P^r^ DAUBERT.- On a déjà fait une évaluation il y a quelques années pour la tomoscintigraphie myocardique. On est exactement dans la même situation, dans la même problématique. À l'époque, on lui avait accordé une AASMR V. Le produit n'a pas changé depuis.

M. le P^r^ COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote et le Bureau est complètement en accord avec la proposition de Jean-Claude d'un SMR faible et une ASMR V sur la base des années dont on dispose, sous réserve du remboursement des actes associés et d'une prise en charge par la solidarité des actes d'imagerie de perfusion myocardique, pour laisser la porte ouverte à ceux qui ne sont pas encore remboursés et qui le seront peut-être.

M^me^ KELLEY.- Est-ce que vous pouvez préciser, pour le niveau d'ASMR, si on se place versus comparateur ou dans la stratégie diagnostic ? Si c'est versus comparateur, est-ce qu'on prend la dobutamine qui n'est plus du tout utilisée ?

M. le P^r^ COCHAT, Président.- On n'a pas d'étude comparative.

M. le P^r^ DAUBERT.- La dobutamine a une utilisation différente. C'est un produit qui reste très utilisé en cardiologie pour les échocardiographies de stress. Sur le petit tableau que je vous ai donné tout à l'heure, vous avez vu qu'il y avait beaucoup plus d'échocardiographies de stress actuellement réalisées en France que d'imagerie de perfusion. Ce n'est pas la même chose, pas le même produit et pas la même utilisation. Si l'on se compare aux autres stress pharmacologiques vasodilatateurs (coupure son 9, 00'10'55)…

M. le P^r^ COCHAT, Président.- On a perdu Jean-Claude.

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

M^me^ KELLEY.- Ce serait plus dans la stratégie de diagnostic.

M. le P^r^ DAUBERT.- J'expliquais que la dobutamine est un inotrope qu'on utilisait beaucoup en échocardiographie de stress et moins en tomoscintigraphie. C'est un produit différent des autres. Ce n'est pas un vasodilatateur, c'est un inotrope. Les vasodilatateurs que l'on utilise pour l'imagerie de perfusion, c'est le RAPISCAN, l'adénosine et le dipyridamole.

M. le P^r^ COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r^ LENGLINÉ, pour la HAS.- Je suis d'accord pour aligner avec les évaluations antérieures. Les déterminants prévus au Code de la santé publique pour évaluer le SMR, je trouve qu'ils ne s'appliquent pas hyper bien aux produits utilisés dans un cadre diagnostic. On est toujours gêné pourquoi on met faible et pas important. Les déterminants du SMR ont été écrits pour des médicaments à but thérapeutique et pas tellement à but diagnostique.

M. le P^r^ DAUBERT.- Le SMR, c'est surtout le niveau d'évaluation. On n'a pas de vraies études comparatives. C'étaient des études séquentielles où les produits étaient injectés toujours dans le même ordre. Il y avait sans doute un *carry-over effect* significatif. les méthodes d'évaluation sont critiquables.

M. le D^r^ LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est la place dans la stratégie qui n'est pas évaluable facilement. On dit qu'on met un SMR faible parce qu'on n'a pas les moyens d'évaluer facilement la place dans la stratégie. Je trouve que ce n'est pas simple.

M. le P^r^ COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^me^ LUZIO.- 22 votants, 21 voix pour un SMR faible et une abstention, 21 voix pour une ASMR V et une abstention.

M. le P^r^ COCHAT, Président.- Merci.

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