

Avis n°2023.0009/AC/SEAP du 16 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de tomoscintigraphie de perfusion myocardique par émission de positons avec et sans épreuve de stress pharmacologique, avec ou sans analyse quantitative de la réserve de flux myocardique avec tépographe [caméra TEP] dédié

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 mars 2023,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

Vu l'avis commun de la Commission de la transparence et de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé du 20 octobre 2021 portant sur chlorure de rubidium (⁸²Rb) CARDIOGEN-82 3,3-5,6 GBq, générateur radiopharmaceutique ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence du 18 janvier 2023 portant sur le régadénoson RAPISCAN 400 µg ;

ADOpte l'avis suivant :

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays développés. Les maladies coronariennes (incluant les syndromes coronariens aigus et le syndrome coronarien chronique) occupent une place importante au sein des maladies cardiovasculaires. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elles seraient à l'origine de près de sept millions de décès par an, soit 12,8 % de la mortalité globale.

La séquence de prise en charge diagnostique, pronostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique ont fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2021¹, prenant en compte les recommandations récentes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) de 2019².

D'après les recommandations et travaux récents de la HAS, il existe aujourd'hui de multiples alternatives disponibles en matière d'examens non invasifs d'imagerie permettant d'établir le diagnostic et le pronostic du syndrome coronarien chronique. Pour autant, le besoin reste partiellement couvert, car il persiste un besoin à disposer de nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques/pronostiques de meilleure qualité dans cette stratégie et/ou présentant un meilleur profil de sécurité, notamment en matière d'exposition aux rayonnements ionisants.

L'imagerie par tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) de perfusion myocardique est un examen non invasif d'imagerie cardiaque permettant d'évaluer, à l'aide d'un médicament radiopharmaceutique spécifique, l'apport sanguin au niveau du tissu myocardique au repos et sous stress. Si l'utilisation de plusieurs produits radiopharmaceutiques a été rapportée (¹³N-ammoniac, ¹⁵OH₂, ⁸²Rb), la littérature scientifique portant la TEP myocardique utilisant le ⁸²Rb est la plus abondante. De plus, à ce jour, seul le ⁸²Rb est accessible en France, à la suite de son autorisation de mise sur marché (AMM) nationale obtenue le 26 avril 2019 et de l'avis commun de la Commission de la transparence et de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des

¹ Haute Autorité de santé, Guide du parcours de soins – Syndrome coronarien chronique, 15 avril 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3279181/fr/guide-du-parcours-de-soins-syndrome-coronarien-chronique

² European Society of Cardiology, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome, 14 janvier 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

technologies de santé. Rappelons que la demi-vie du ^{82}Rb est de 75 secondes permettant des acquisitions très rapides (30 minutes).

La TEP de perfusion myocardique s'effectue au repos et sous stress pharmacologique à l'aide de médicaments vasodilatateurs (régadénoson, adénosine, dipyridamole, dobutamine). Notons qu'à ce jour, seul le régadénoson dispose d'une AMM et d'un avis favorable de la Commission de la transparence (avis du 18 janvier 2023) pour la TEP de perfusion myocardique. Les autres médicaments (adénosine, dipyridamole) sont utilisés hors AMM, ces dernières ne mentionnant que leur utilisation lors de scintigraphie myocardique (TEMP).

Les caméras TEP sont aujourd'hui couplées avec des scanner (TEP-TDM) permettant, grâce une acquisition hélicoïdale préalable :

- de disposer d'une imagerie TDM qui pourra être fusionnée avec l'imagerie TEP et préciser la localisation des zones hyperfixantes sur l'imagerie TEP ;
- d'effectuer une cartographie des coefficients d'atténuation tissulaire du corps du patient et ainsi permettre de corriger l'imagerie TEP (« correction d'atténuation ») ;
- et de permettre également des synchronisations respiratoire et cardiaque.

Le recours aux TEP-TDM permet d'améliorer la qualité des images acquises en limitant la survenue d'artéfact sur les acquisitions d'images TEP.

D'après les recommandations 2021 de l'*European Association of Nuclear Medicine* (EANM)³, la procédure de TEP-TDM de perfusion myocardique repose schématiquement sur la séquence suivante :

- acquisition hélicoïdale TDM base dose (pour permettre la correction d'atténuation) ;
- démarrage de l'acquisition de l'imagerie TEP de perfusion au repos ;
- première administration intraveineuse du radiopharmaceutique (l'activité administrée doit être conforme à celle mentionnée dans l'AMM, adaptée en fonction de la masse corporelle du patient, du type de caméra TEP et du mode d'acquisition des images). A titre informatif, pour le ^{82}Rb , l'activité administrée chez l'adulte est comprise entre 1 100 et 2 220 MBq, d'après l'AMM⁴ ;
- poursuite et finalisation de l'acquisition de l'imagerie TEP de perfusion au repos ;
- injection du médicament vasodilatateur pour initier le stress pharmacologique (au moins 10 minutes après la fin de l'injection précédente pour le ^{82}Rb) ;
- démarrage de l'acquisition de l'imagerie TEP de perfusion de stress ;
- deuxième administration intraveineuse du radiopharmaceutique ;
- poursuite et finalisation de l'acquisition de l'imagerie TEP de perfusion de stress ;
- acquisition hélicoïdale TDM base dose (pour permettre la correction d'atténuation).

Grâce à ces acquisitions puis au traitement d'images adéquat, la TEP permet :

- l'évaluation de la perfusion myocardique de manière semi-quantitative par l'étude de la distribution du radiopharmaceutique au stress et au repos avec utilisation du modèle à 17 segments de l'*American Heart Association* (AHA), le scoring de chaque segment en 5 points et l'utilisation des *Summed Stress Score* (SSS) et *Summed Rest Score* (SRS) ;
- la mesure des volumes ventriculaires gauches et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ;
- la quantification absolue du débit sanguin myocardique (DSM) au repos, sous stress et ainsi le calcul de la réserve de flux myocardique (RFM).

Concernant l'évaluation des performances diagnostiques de la TEP-TDM de perfusion myocardique, le ^{82}Rb étant le seul radiopharmaceutique actuellement disponible en France, est prise en compte l'analyse des performances diagnostiques de la TEP-TDM rapportées dans l'avis susvisé portant sur le chlorure de rubidium (^{82}Rb) CARDIOGEN-82.

Il est rappelé que les comparateurs cliniquement pertinents sont la TEMP de perfusion myocardique utilisant du chlorure de $^{201}\text{thallium}$, du sestamibi marqué au $^{99\text{m}}\text{technetium}$ ou de la tétrofosmine marquée au $^{99\text{m}}\text{technetium}$, l'IRM cardiaque, l'échocardiographie de stress ou le coroscanner. La coronarographie invasive est la technique de référence.

³ <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-05046-9>

⁴ ANSM, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques.

agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62491517&typedoc=R&ref=R0400296.htm

Comparativement à la TEMP, l'analyse semi-quantitative de l'imagerie de perfusion par TEP-TDM au ^{82}Rb est susceptible de permettre une détection plus efficace des radiopharmaceutiques, une correction plus fiable de l'atténuation du signal par les tissus (notamment chez les patients obèses et les femmes). L'analyse de la littérature réalisée dans l'avis susvisé du 20 octobre 2021 a rapporté des performances diagnostiques variant en fonction des études avec des sensibilités comprises entre 80,7 % et 93 % et des spécificités comprises entre 53 % et 100 %. Parmi ces études, la méta-analyse de Mc Ardle *et al.* prenant en compte 1 344 patients a rapporté des sensibilité et spécificité respectives de 90 % [88 %-92 %] et de 88 % [85 %-91 %]. Si plusieurs études suggèrent de meilleures performances de la TEP-TDM comparativement à la TEMP, la faible qualité des études (rétrospectives, nombreux biais) ne permet d'apporter la démonstration probante d'une éventuelle supériorité de la TEP-TDM au ^{82}Rb par rapport à la TEMP de perfusion en matière de performances diagnostiques.

La littérature récente suggère l'apport de l'analyse quantitative (*via* les mesures des DSM et le calcul du la RFM), qui permettrait une amélioration des performances diagnostiques de la TEP-TDM notamment en cas de lésions tritronculaires ou de syndrome coronarien chronique infraclinique. Toutefois, ces paramètres ne doivent pas être utilisés et interprétés isolément mais en complément de l'analyse semi-quantitative, du contexte clinique et de l'anatomie coronarienne pour ne pas induire des faux-positifs.

Concernant l'évaluation pronostique du risque d'évènement cardiovasculaire, l'analyse semi-quantitative de l'imagerie de perfusion par TEP-TDM au ^{82}Rb permet, au même titre que la TEMP, de déterminer ce niveau de risque. Ainsi, un patient présentant une ischémie sur plus de 10 % du myocarde ventriculaire à la TEP-TDM myocardique sera également considéré comme à haut risque de mortalité cardiaque.

Par ailleurs, la littérature a permis de démontrer l'apport de l'analyse quantitative dans l'évaluation pronostique par TEP-TDM au ^{82}Rb . En effet, la réserve de flux myocardique (RFM) a été démontrée comme étant un marqueur pronostic indépendant de survie sans évènement cardiaque. En effet, plusieurs études prospectives (notamment Ziadi *et al.*, Rauf *et al.*) ont montré qu'une RFM < 2 était significativement prédictive d'un risque plus élevé de survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires ou de décès cardiaque.

Concernant le profil de sécurité, la TEP-TDM au ^{82}Rb est un examen d'imagerie exposant à des rayonnements ionisants internes (générés par le radiopharmaceutique administré) et externes (générés par le scanner lors de l'acquisition). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du ^{82}Rb précise que « *aucun évènement indésirable associé à CardioGen-82 n'a été observé lors de l'étude clinique. L'exposition à des rayonnements ionisants peut induire un cancer ou le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 6 mSv lorsque la radioactivité cumulée maximale recommandée de 4 440 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme peu probable.* »

De plus, la dose efficace totale moyenne par patient rapportée par Hyafil *et al.* était de $4,1 \pm 1,4$ mSv (2,4 mSv pour l'injection de ^{82}Rb et 1,7 mSv pour l'acquisition), significativement plus faible que celle calculée pour la TEMP au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ($10,0 \pm 3,3$ mSv).

Par ailleurs, il est rappelé que les effets indésirables liés à l'administration de médicaments vasodilatateurs lors d'examens d'imagerie cardiaque sont désormais parfaitement connus et gérés et sont les mêmes quelles que soient les techniques d'imagerie cardiaque réalisées avec stress pharmacologique.

Concernant la place dans la stratégie de prise en charge, les recommandations de l'ESC de 2019 placent la TEP-TDM de perfusion myocardique au même titre que les autres examens non invasifs d'imagerie fonctionnelle (et particulièrement la TEMP de perfusion myocardique) que ce soit lors du diagnostic de syndrome coronarien chronique ou lors de l'évaluation pronostique du risque de survenue d'évènement cardiovasculaire.

Compte tenu de ces éléments, la HAS rend un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale (service attendu [SA] suffisant) de l'acte de tomoscintigraphie de perfusion myocardique par émission de positons avec et sans épreuve de stress pharmacologique, avec tépographe [caméra TEP] dédié :

- avec analyse quantitative de la réserve de flux myocardique (mesures des débits sanguins myocardiques au repos et sous stress et calcul la réserve de flux myocardique) [amélioration du service attendu [ASA] de niveau III] ;
 - sans analyse quantitative de la réserve de flux myocardique [ASA de niveau IV] ;
- et ce, dans l'indication d'évaluation de la perfusion myocardique chez les adultes ayant un syndrome coronarien chronique connu ou suspecté.

La tomoscintigraphie par émission de positon (TEP) de perfusion myocardique doit être réalisée avec une caméra TEP couplée à un scanner (TEP-TDM) autorisée selon la réglementation en vigueur. Cet acte (impliquant médecins nucléaires et manipulateurs d'électroradiographie médicale) est réalisé conformément aux

recommandations en vigueur (notamment celles de l'EANM) et utilisant des radiopharmaceutiques et des médicaments vasodilatateurs disposant d'AMM et d'agrément aux collectivités pour cet examen.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 mars 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé