



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 avril 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.

1. NEURACEQ 300 MBQ/mL (florbétabène (18F)) (CT-20079) - Examen - Inscription (CT)

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- On va pouvoir passer au deuxième produit, NEURACEQ, dans le diagnostic de maladies d'Alzheimer. On va pouvoir faire rentrer les deux rapporteurs.

(Vincent Planche et Aurélie Kas rejoignent la séance)

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Vous allez nous présenter le dossier, d'abord.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité NEURACEQ, dosé à 300 MBq/mL, qui est à base de florbétabène marquée au fluor 18 en solution injectable. Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collective hôpital. Ce produit a obtenu une AMM en février 2014 via une procédure centralisée. Il est indiqué pour l'évaluation par tomographie par émission de positon, de la densité des plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de troubles cognitifs. Ce produit a été une première fois évalué par la Commission de la transparence en 2019. Le produit a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge dans l'indication de l'AMM.

Dans cette nouvelle demande d'inscription, le laboratoire revendique un périmètre restreint par rapport à l'indication de l'AMM. Ce périmètre est pour l'évaluation de la TEP dans l'indication de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ont un âge de début précoce, et dans les circonstances suivantes :

- quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé, des explorations recommandées par les *guidelines*,
- et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, tau et phosphoTau dans le liquide céphalo-rachidien est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants.

Un premier point sur la stratégie diagnostique. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire qui se fonde en premier lieu sur la présence d'un trouble cognitif. En 2018, un consensus d'experts a proposé une stratégie graduée et personnalisée, qui passe d'abord par un repérage en soins primaires, puis une redirection vers une consultation spécialisée en gériatrie, neurologie ou mémoire. En première ligne, on a des examens cliniques complétés d'une IRM encéphalique et d'examens biologiques sanguins de première ligne. Pour les cas complexes, il y a l'utilisation de biomarqueurs de lésions, notamment du liquide céphalo-rachidien et de la TEP amyloïde.

Aujourd'hui, trois produits ont l'AMM pour cette indication de TEP amyloïde : AMYVID, VIZAMYL et NEURACEQ. VIZAMYL est aujourd'hui pris en charge dans le droit commun et remboursé, et a été précédemment évalué par la CT, et NEURACEQ, que vous allez évaluer aujourd'hui.

Un petit rappel des données d'efficacité de la précédente évaluation en janvier 2019. Les principales données d'efficacité reposent sur une étude de phase III, multicentrique, non randomisée, en ouvert. L'objectif était d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la TEP florbétabène pour la détection des plaques β -amyloïdes par rapport à l'histopathologie post-mortem. Les résultats ont montré une sensibilité de 77,4 %, une spécificité de 94,2 % sur 31 cerveaux analysés.

Une autre étude a été évaluée en 2019, étude de phase IV, multicentrique, française, descriptive, qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de la TEP-florbétabène sur le changement de diagnostic de patients évalués pour une maladie d'Alzheimer dans des centres mémoires de ressources et de recherche, ayant inclus 205 patients. Les résultats ont montré un changement de diagnostic pour 66,8 % des patients.

Concernant les discussions sur les études, elles vont porter dans la première étude de phase III, sur la spécificité qui a été calculée avec un schéma d'étude ayant inclus des volontaires sains, posant une question sur la surévaluation des performances, et également les données de sensibilité signant la persistance de faux négatifs.

Pour l'étude de phase IV, les discussions ont porté sur l'absence de validation par un standard de vérité, l'impossibilité de conclure que le changement de diagnostic était un changement vers le bon diagnostic.

Enfin, des discussions communes ont porté sur l'absence de données chez les patients dont le diagnostic était complexe, l'absence de comparaison directe au dosage d'A β 42 ou de protéines tau dans le liquide céphalo-rachidien, l'absence de liens directs entre la densité de plaques amyloïdes, et le diagnostic formel de la maladie d'Alzheimer, de sa gravité ou de son évolutivité.

Tout cela a conduit la commission à conclure que la place de NEURACEQ dans la stratégie diagnostique restait à définir dans l'indication de l'AMM.

Petite précision sur l'étude de phase III qui a précédemment été évaluée en 2019, et notamment les résultats de sensibilité et de spécificité. Ceux qui ont été retenus dans l'avis de la CT correspondent en réalité aux résultats d'une analyse intermédiaire de cette étude de phase III. Il s'agissait d'une évaluation visuelle de l'imagerie par région corticale et pour les 31 premiers patients autopsiés.

D'autres valeurs de sensibilité et de spécificité ont été retenues dans le RCP, notamment une sensibilité de 100 % et une spécificité de 85,7 % qui correspondent à des résultats d'une analyse secondaire par évaluation visuelle. Cette fois-ci c'était par patient et non pas par région corticale et pour toujours les 35 premiers patients autopsiés.

Enfin, une analyse post-hoc a été réalisée, sur 74 patients, non plus les 31, et il s'agissait d'une évaluation visuelle et par patient. Cela a montré d'une sensibilité de 97,9 % et une spécificité de 88,9 %.

Concernant les nouvelles données d'efficacité déposées par le laboratoire pour la précédente évaluation, 12 études issues d'une recherche bibliographique relative à l'utilisation de la TEP amyloïde de florbétabène ont été déposées, et 11 ont été retenues. 6 études évaluant la concordance entre la TEP-florbétabène et les marqueurs du LCR, 1 étude évaluant les résultats par rapport à celle au flutémétamol, 3 études évaluant l'impact de la TEP-florbétabène sur la prise en charge des patients, enfin 1 étude évaluant l'ajout de la TEP-florbétabène au bilan diagnostique en termes d'impact à long terme sur les coûts des soins de santé, l'institutionnalisation et la mortalité chez les patients issus d'un centre-mémoire.

Concernant les données sur la concordance entre les marqueurs du LCR et la TEP amyloïde au florbétabène, 6 études ont été retenues. Une première étude Bouter et al chez des patients avec une suspicion de déclin cognitif n'a pas montré de corrélation avec les concentrations d'Aβ40, une corrélation avec les concentrations d'Aβ42 et le rapport Aβ42/40.

Une autre étude chez les patients atteints de troubles cognitifs légers a montré des taux de concordance avec les concentrations d'Aβ42 entre 74,1 et 77,4 %. Les concordances avec les rapports phosphoTau Aβ42 et protéine Tau tau/Aβ41 de 89 %.

D'autres études ont été retenues, ayant évalué notamment les résultats de la TEP chez les patients pour lesquels les dosages LCR étaient discordants, et une étude comparant la valeur diagnostique additionnelle de la TEP amyloïde et du LCR.

Les limites principales de ces études retenues étaient le faible effectif des patients qui ont été inclus, entre 25 et 71 patients, et le fait de ne pas avoir de comparaison directe entre les deux types de marqueurs LCR et TEP amyloïde.

Concernant maintenant l'étude comparant les résultats de la TEP amyloïde au florbétabène et à ceux de flutémétamol, il s'agit d'une étude coréenne chez des patients atteints de troubles cognitifs légers, de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire sous-corticale, mais également des témoins jeunes ou âgés. Sur l'évaluation visuelle de l'imagerie, il a été montré un taux de concordance de 94,4 % entre les deux TEP et sur l'évaluation quantitative, un taux de concordance de 98,1 %.

Concernant les données d'impact de la TEP amyloïde au florbétabène sur la prise en charge des patients, trois études ont été retenues. Une première étude chez des patients soupçonnés de démence, chez qui le diagnostic final restait incertain malgré des tests cognitifs d'IRM, des données des biomarqueurs de LCR et la TEP au fluorodéoxyglucose. Un diagnostic final a été établi chez 83 % des patients, et un changement de diagnostic par rapport au diagnostic antérieur le plus probable chez 28 % des patients.

Une autre étude chez des patients présentant des troubles cognitifs répondant aux critères d'utilisation appropriés de la TEP amyloïde a montré que la TEP amyloïde avait une influence sur le degré de confiance dans le diagnostic chez 93,4 % des patients et la prise en charge médicamenteuse a été modifiée chez 44,1 % des patients.

Enfin, la dernière étude chez les patients non sélectionnés provenant de centres mémoire. Un changement de diagnostic a été effectué chez 25 % des patients et une prise en charge thérapeutique modifiée chez 24,3 % des patients.

Enfin, la dernière étude, il s'agissait d'une étude d'impact de la TEP amyloïde au florbétabène sur l'institutionnalisation et la mortalité. Cette étude a évalué l'impact de l'ajout de la TEP amyloïde à long terme en termes d'institutionnalisation et de mortalité chez les patients ayant eu une visite au centre mémoire Alzheimer d'Amsterdam. Deux groupes appariés par score de proportions ont donc été créés : 444 patients avec TEP et 444 patients sans TEP.

Les données sur l'institutionnalisation ont montré que 10 % des patients dans le Groupe avec TEP avaient connu une institutionnalisation, versus 21 % dans le Groupe sans TEP avec un HR égal à 0,48 %. Sur la mortalité, 11 % dans le groupe TEP amyloïde versus 18 % dans le groupe sans TEP sont décédés à l'issue du suivi moyen de quatre plus ou moins un an, avec un HR égal à 0,51.

Concernant les limites principales de l'étude, malgré l'utilisation d'un score de propension pour créer les deux groupes, nous n'avons pas de randomisation, et de plus se pose la question de la transposabilité des données, en lien avec les différences de prise en charge entre Amsterdam et en France.

Un point sur le profil de tolérance de NEURACEQ. Les nouvelles données déposées par le laboratoire s'appuient sur les études cliniques précitées et sur les PSURs couvrant la période du 21 février 2017 au 20 février 2020. Le profil de tolérance était similaire à celui décrit précédemment en 2019 lors de la première évaluation. Un rappel des effets indésirables plus fréquents tels que la douleur au site d'injection et érythème au site d'injection et d'application.

Pour conclure sur ces nouvelles données, par rapport à la précédente évaluation, les points forts sont les données supplémentaires chez des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical. Le fait d'avoir des données comparant les résultats de la TEP amyloïde au florbétabène à ceux du flutémétamol, et également les données d'impact, notamment sur l'institutionnalisation et la mortalité.

Dans les points faibles, on peut noter les limites des *designs* des études qui ont été retenues. Les études étaient toutes descriptives, avec une absence d'hypothèse statistique planifiée au protocole et majoritairement monocentrique pour 7 études sur 1 retenue. Les études ont inclus principalement des faibles effectifs de patients, notamment pour l'étude relative à la concordance entre LCR et TEP.

Egalement l'absence de données supplémentaires sur les éléments suivants : l'absence d'études contrôlées randomisées comparant une stratégie de prise en charge intégrant la TEP à une

stratégie de prise en charge sans la TEP, l'absence de comparaison directe robuste entre la TEP-florbétabène et le dosage d'Aβ42 et de protéine tau dans le LCR, et l'absence de données permettant une meilleure estimation de la sensibilité et de la spécificité.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à différents experts, le Docteur Planche, expert clinicien externe sur ce dossier, neurologue au CHU de Bordeaux et le professeur Kas, rapporteur et membre de la commission diagnostic médecine nucléaire à l'AP-HP, qui va porter l'avis de la commission diagnostic. Je laisse la parole au Professeur Planche.

Pr. PLANCHE.- Bonjour à tous. Merci beaucoup de me donner la parole. Je suis neurologue au CMRR du CHU de Bordeaux, au centre mémoire du CHU de Bordeaux. Effectivement, je m'intéresse particulièrement à la maladie d'Alzheimer. Je suis également responsable du centre de compétences pour les démences rares complexes et du sujet jeune.

Ce que je voulais commencer à illustrer avec vous, c'est pourquoi, d'une manière générale, on a besoin des biomarqueurs dans le contexte clinique, ce qu'il faut savoir, c'est que sans biomarqueurs, sans examen du liquide céphalo-rachidien, ou sans TEP, on ne peut porter qu'un diagnostic qu'on dit cliniquement possible ou cliniquement probable. Ce diagnostic cliniquement probable repose sur l'examen neurologique, sur l'examen neuropsychologique de nos patients et selon les recommandations de la HAS, la réalisation d'une biologie standard et d'une IRM essentiellement pour éliminer des causes dites curables de démence et pour évaluer la charge vasculaire.

Ce diagnostic, que l'on dit cliniquement probable, même s'il est fait dans un centre de référence et dans un centre expert, en réalité, on ne sait depuis ce papier de 2012 qu'on cite souvent, ce diagnostic cliniquement probable a une mauvaise sensibilité et une très mauvaise spécificité. On n'est globalement pas très bon sans biomarqueurs.

Cette étude qui a été réalisée sur une large cohorte américaine qu'on appelle la cohorte NARC dans laquelle il y a beaucoup de données d'anatomopathologie montre que le diagnostic cliniquement probable a une sensibilité de 76 % et une spécificité de 60 % pour faire un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Cela montre qu'il y a une proportion à la fois de faux négatifs et de faux positifs importante, et notamment des faux positifs. C'est-à-dire que sans biomarqueurs, on annonce à tort beaucoup de diagnostics de maladies d'Alzheimer.

Or, dans le cadre de ces présentations cognitives et des troubles cognitifs, on sait qu'un diagnostic à la fois précis et à la fois précoce, idéalement dès le stade de troubles neurocognitifs légers, c'est-à-dire quand les troubles cognitifs ne retentissent pas encore sur l'autonomie, est important. Une part parce qu'il colle aux recommandations internationales en termes de critères diagnostics. Et pour beaucoup d'éléments qui d'ailleurs ont été repris dans les différentes recommandations de la HAS sur la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées, c'est que les patients ont le droit de savoir. C'est-à-dire que même sans parler de prise en charge, les patients ont le droit et le besoin de savoir s'ils ont cette maladie, que tout le monde connaît et que tout le monde redoute, qui est la maladie d'Alzheimer.

Les diagnostics différentiels de maladies d'Alzheimer ont des traitements spécifiques, des traitements différents, parfois curables. On pense toujours aux autres maladies neurodégénératives comme étant des diagnostics différentiels de maladie d'Alzheimer, mais il y a aussi la dépression du sujet âgé, il y a aussi le syndrome d'apnées du sommeil, il y a aussi des pathologies infectieuses, inflammatoires. Ces maladies sont curables, donc c'est important d'avoir un diagnostic précoce et précis.

Même dans le cadre des maladies neurodégénératives, les troubles psycho-comportementaux d'une maladie à corps de Lewy, d'une démence fronto-temporale et d'une maladie d'Alzheimer ne se traitent pas du tout de la même manière et c'est important d'avoir un diagnostic précis pour traiter ces troubles psycho-comportementaux sur l'aspect symptomatique.

En plus de ça, même s'ils sont déremboursés, on a toujours à notre disposition les inhibiteurs d'acétyl cholinestérase, qui sont spécifiquement des traitements de la maladie d'Alzheimer.

Au-delà de cette prise en charge thérapeutique, c'est très important de pouvoir donner des conseils précis à l'entourage et à la famille pour anticiper l'avenir, anticiper une institutionnalisation, anticiper les troubles psycho-comportementaux, apprendre à la famille à quoi ressemble l'évolution de la maladie pour qu'il puisse se préparer au mieux. On pense, et on le verra tout à l'heure, que cela a un impact, même à long terme, sur la prise en charge de nos patients.

Dans le cadre des sujets jeunes dont je m'occupe très particulièrement, quand on a moins de 65 ans et qu'on travaille encore, avoir un diagnostic précis et précoce est absolument indispensable pour avoir accès à la MDPH par exemple, et à la prise en charge du handicap induit. Donc c'est important de pouvoir faire un diagnostic précis et précoce.

Aujourd'hui, pour faire ce diagnostic précoce et précis, on a le liquide céphalo-rachidien, la ponction lombaire qui nous permet d'aller doser les protéines pathologiques impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer sur la protéine amyloïde, la protéine tau phosphorylée, et la protéine tau totale. La combinaison de ces trois biomarqueurs nous permet aujourd'hui d'avoir une excellente performance diagnostique.

Si l'on compare cela au seul et unique *gold standard* qui est l'anatomopathologie, puisque, je vous le rappelle, le seul diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer, c'est un diagnostic, anatomopathologie, on a entre les études, entre 93 et 99 % de performance diagnostique avec l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

Cela dit, dans un certain nombre de cas, on ne peut pas faire cette ponction lombaire, soit parce qu'il existe une contre-indication, soit parce que le geste est impossible à cause d'un rachis dégénératif, un patient impiquable, ce qui n'est pas rarissime chez les personnes âgées, y compris sous scope, on n'arrive pas à faire ces ponctions lombaires. Il existe un certain nombre de cas où les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien sont discordants. Certains sont positifs, d'autres négatifs ou très près des *cut off* pathologiques, ce qui fait que c'est difficile de conclure. On estime

que ces patients, avec une contre-indication à la ponction lombaire ou des biomarqueurs discordants représentent à peu près 10 % de la population pour lesquels cet examen est indiqué.

Parce que bien sûr, il ne s'agit pas de faire une ponction lombaire à tout le monde et des biomarqueurs à tout le monde, on le fait là encore dans le cadre des recommandations de la HAS pour le dosage des biomarqueurs, du liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire des patients jeunes et/ou avec une présentation atypique de la maladie. Quand on dit jeune dans notre domaine, c'est moins de 65 ans.

Ces patients qui ne peuvent pas avoir de ponction lombaire, il y a la possibilité de faire cette TEP amyloïde. Le professeur Kas après moi reviendra plus en détail sur ces études mais la TEP amyloïde, il y a trois traceurs qui, à mes yeux, sont tout à fait équivalents. Le professeur Kas reviendra là aussi là-dessus. En ce qui concerne le florbétabène qui est à l'étude aujourd'hui, vous le voyez, la sensibilité et la spécificité de ce traceur, cela a été rapporté par les chefs de projet tout à l'heure, est aussi tout à fait excellente, avec une sensibilité quasiment parfaite et une spécificité autour de 89 %.

Je tiens à dire que des études aussi rigoureuses que les études de phase III qui ont été réalisées avec ces traceurs amyloïdes n'ont pas d'équivalent pour les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien qui pourtant sont pris en charge depuis 15 ans. Les analyses versus anatomopathologiques qui ont été faites pour les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien sont essentiellement des analyses rétrospectives des patients pour lesquels on avait le cerveau et une ponction lombaire pré-mortem. Là, dans le cadre de ces études de phase III, et comme celle-ci, on parle vraiment d'études prospectives de patients qui ont eu à propos une TEP au florbétabène en pré-mortem, et qui ont été suivies prospectivement jusqu'à leur décès, où le cerveau a été collecté pour mener à bien ces études. On est vraiment, à mon avis, sur d'excellents niveaux de preuve en ce qui concerne aujourd'hui ces traceurs amyloïdes.

Effectivement, il a été question de vouloir comparer la TEP amyloïde, la TEP au florbétabène et le liquide céphalo-rachidien. Il faut tout de même avoir en tête que ce ne sont pas deux choses complètement comparables. Dans le cadre de la TEP amyloïde, ce que va regarder le traceur c'est ce sur quoi va se fixer le traceur. Ce sont des plaques amyloïdes, c'est-à-dire des agrégats de protéines Aβ42. Alors que dans le liquide céphalo-rachidien, on va doser la forme soluble de ce même peptide. Il y a bien sûr un lien physiopathologique entre les deux, mais qui n'est pas parfait. C'est pour ça qu'on n'a pas des corrélations parfaites. Quand on regarde la concentration dans le liquide céphalo-rachidien et dans la TEP amyloïde.

Mais peu importe ce qui est important dans ces études qui ont comparé TEP et LCR, à mon avis, c'est surtout la deuxième ligne que je vous mets ici : les patients qui sont A-/T+, c'est-à-dire un bon exemple de discordance pour lesquels on est embêté en clinique. C'est-à-dire quand on regarde le LCR de ces patients, il n'y a pas de preuve d'amiloidopathie, par contre, il y a de la tauopathie. S'agit-il authentiquement d'une maladie d'Alzheimer ou s'agit-il d'une autre maladie neurodégénérative dans laquelle on peut avoir une petite augmentation de la protéine phosphoTau ? Généralement, on n'arrive pas à conclure sur le liquide céphalo-rachidien.

Là, cette étude française publiée il y a trois ans montre que la TEP-florbétabène est négative dans 60 % des cas, et positive dans 40 % des cas, et donc que la TEP permet de répondre à la question posée dans le cadre de cette discordance des biomarqueurs A-/T+. Par contre, quand il y a une augmentation seulement isolée de la protéine tau totale, la N+, il n'y a pas d'intérêt de faire cet examen, on sait que cela signe simplement une lyse neuronale aspécifique. Là aussi, ces études françaises ont permis de bien le montrer. On sait quel profil de discordance à la ponction lombaire mérite d'avoir une TEP amyloïde.

Je vais passer très rapidement sur les études d'impact, puisque le professeur Kas après moi va en reparler. Mais avoir un diagnostic, là encore précis et précoce, va modifier le diagnostic et va modifier la prise en charge des patients. Cela a été très bien évalué précisément dans le cadre de la TEP au florbétabène, au NEURACEQ, par une équipe française. C'est une étude multicentrique qui a été coordonnée par Marseille il y a quelques années. Ce qui est intéressant, c'est que cette étude non seulement est française, intéresse tous nos centres mémoires, utilise le florbétabène, le traceur à l'étude, et surtout s'intéressait spécifiquement à la population dont on parle, c'est-à-dire des gens qui avaient une contre-indication à la ponction lombaire ou des biomarqueurs discordants.

Spécifiquement dans cette population, vous voyez que 67 % des diagnostics ont été modifiés après l'examen par rapport au diagnostic le plus probable avant l'examen, et 80 % des prises en charge ont été modifiées, soit par une introduction de traitement anticholinestérasique, soit par l'introduction ou l'arrêt de certains traitements psychotropes, soit par la mise en place de thérapies non médicamenteuses spécifiques à la pathologie.

Ce qui est absolument fondamental, c'est qu'il y a quelques mois, est sortie cette étude de nos confrères néerlandais. Il y a beaucoup d'autres études d'impact qui montrent globalement à peu près toujours la même chose : la TEP amyloïde ou les biomarqueurs en général modifient le diagnostic, modifient la prise en charge à court terme.

Quel est l'impact à long terme de ça sur des *outcomes* forts et les *outcomes* vraiment très forts de notre discipline ? C'est l'institutionnalisation et la mortalité. Cette étude néerlandaise a comparé des patients ayant reçu une TEP amyloïde ou n'ayant pas eu de TEP amyloïde dans le cadre de leur prise en charge dans une consultation spécialisée. Il ne s'agit pas d'un essai randomisé, mais il s'agit de patients appariés sur un score de propension, et a priori très bien appariés, ce qui est rapporté dans l'article. Ce qu'on voit, c'est que les patients qui ont pu bénéficier de la TEP amyloïde, et des biomarqueurs, dans le cadre de leur prise en charge initiale diagnostique ont un taux d'institutionnalisation qui est réduit de moitié sur un suivi de cinq ans, et un taux de mortalité qui est lui aussi réduit de moitié sur un suivi de cinq ans. C'est-à-dire que faire un diagnostic précis et précoce a un impact aussi sur des *outcomes* très forts à un horizon de quatre à cinq ans.

Ce que précise aussi cette étude, c'est que cette stratégie a un impact médico-économique tout à fait en faveur de la réalisation de la TEP amyloïde, parce qu'on fait des économies en termes de transport, en termes de médicaments et bien sûr en termes de frais d'institutionnalisation.

Je ne vais pas m'éterniser là-dessus. Le VIZAMYL qui est un autre traceur amyloïde a reçu un avis favorable concernant son remboursement en juin dernier de la part de votre commission. Le NEURACEQ est vraiment un traceur tout à fait équivalent. Le Professeur Kas reviendra là-dessus tout à l'heure.

Pour essayer de respecter les temps, pour conclure, ces biomarqueurs, finalement, pour moi clinicien, expert en consultation mémoire, ce sont des marqueurs qui sont indispensables à la prise en charge adaptée des patients jeunes et/ou avec une présentation atypique de troubles cognitifs. La population dont on parle pour ces traceurs amyloïdes, c'est à peu près 10 % des patients éligibles à la ponction lombaire. C'est-à-dire que finalement, assez peu de patients. A mon échelle de Bordeaux et sa région, c'est à peu près 50 patients par an, et à l'échelle nationale, on se situerait certainement entre 1 500 et 3 000 patients par an, pour cet examen.

Les arguments en faveur de l'utilisation du TEP-florbétabène, c'est une excellente sensibilité et spécificité de la TEP, comparée à notre seul et unique *gold standard* qui est l'anatomopathologie. Cet examen nous permet de conclure dans des études spécifiques que les biomarqueurs du LCR sont discordants, notamment ce profil amyloïde négatif tau positif. Un impact a été plusieurs fois démontré sur la modification du diagnostic et de la prise en charge immédiate, et aussi un impact vraisemblable sur l'institutionnalisation, la mortalité à long terme.

A priori, en ce qui concerne le NEURACEQ, qui est un traceur équivalent vis-à-vis, il devrait recevoir au moins le même avis favorable dans cette indication précise, vous aviez rendu SMR faible et ASMR V.

Je me permettrai juste une petite remarque. J'espère ne pas dépasser mes prérogatives, mais j'avoue ne pas comprendre pourquoi, en juin dernier, votre commission a statué sur un ASMR V. Si j'ai bien compris la lecture de la transcription de vos débats. Vous aviez considéré à l'époque que le comparateur pertinent était le liquide céphalo-rachidien. Il n'existait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au liquide céphalo-rachidien. J'avoue que là-dessus, je suis tout à fait d'accord. La TEP amyloïde ne fait pas mieux que le liquide céphalo-rachidien.

Mais précisément dans l'indication revendiquée par le laboratoire que ce soit pour le NEURACEQ aujourd'hui ou le VIZAMYL, il y a quelques mois, on parle des patients qui ne peuvent pas avoir d'examen du liquide céphalo-rachidien. Donc chez ces patients, le seul comparatif dont on dispose, c'est le diagnostic cliniquement probable. Là, pour moi, il existe une amélioration du service médical rendu qui est très nette, puisqu'on passe d'une performance diagnostique et d'une exactitude diagnostique de 60 %, on passe à 90% avec l'impact en termes de prise en charge qu'on vous a montrée.

A titre personnel, je pense donc qu'il y a une amélioration du service médical rendu pour ces deux traceurs, que ce soit le NEURACEQ et le VIZAMYL, et je m'arrêterai là. Merci beaucoup pour votre attention.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS. - Merci beaucoup. Professeur Kas.

P^r KAS.- Bonjour à tous. Je vais revenir brièvement sur les performances diagnostiques de la TEP amyloïde au florbétabène par rapport à notre seul comparateur effectivement valable, qui est le résultat histopathologique, pour vous montrer également ce résultat qui va dans le sens des résultats présentés précédemment, mais qui porte sur des effectifs un peu plus importants, 87 patients, avec des TEP amyloïdes qui ont été analysées visuellement, et en prenant comme comparateur deux standards de vérité qui reposent sur l'étude histologique. Comme précédemment, on retrouve des valeurs de sensibilité extrêmement élevées, 96 %, et de très bonnes valeurs également de spécificité.

Je me permets ici de rebondir sur le fait que dans toutes les études qui ont été montrées, la sensibilité est très élevée. C'est-à-dire que la valeur prédictive négative de cet examen est élevée, ce qui est un élément extrêmement important dans les discussions diagnostiques. Parce qu'un examen TEP amyloïde négatif permet finalement d'infirmer le diagnostic de maladies d'Alzheimer. C'est un élément qui est extrêmement important lorsque l'on est face à des questions de diagnostic différentiel.

Je voulais également vous présenter cette autre étude secondaire, tirée de la même étude de phase III dont il a été question. Cette étude me semblait intéressante parce que cette fois-ci, l'analyse visuelle a été réalisée de façon extrêmement standardisée par deux groupes de lecteurs sur un effectif de 82 sujets. C'est cette méthode d'analyse qui d'ailleurs est exigée auprès des médecins nucléaires dans le RCP du NEURACEQ pour pouvoir interpréter cet examen. Seuls les médecins qui ont suivi une formation sont considérés aptes à interpréter cet examen.

Cette analyse visuelle repose sur la réalisation d'un certain nombre de scores. Vous les avez indiqués ici. Mais ce qui est important, c'est que l'on retrouve là aussi, par rapport aux données histologiques, des valeurs de sensibilité supérieures à 96 %, des valeurs de spécificités également très bonnes. On a également des données en termes de reproductibilité intra et inter-opérateurs et vous voyez que cette reproductibilité est très forte.

Pour reprendre les débats et l'avis qui a été émis lors de notre précédente réunion, le 22 mars dernier, où le dossier NEURACEQ a été étudié et discuté par le Comité préfigurateur d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives, il a été finalement retenu par la Commission à l'unanimité que l'efficacité diagnostique de la TEP amyloïde au florbétabène était excellente.

De nouvelles données ont été publiées depuis 2019 sur la concordance entre les résultats de la TEP amyloïde au florbétabène et aux biomarqueurs du LCR, et sur la pertinence de ces comparaisons, je rejoins d'ailleurs tout à fait, l'avis du Docteur Planche. Ces résultats montrent qu'il y a 77 % de concordants, c'est-à-dire de résultats TEP qui vont dans le même sens que les résultats du dosage des biomarqueurs du LCR. Lorsqu'on dose l'A β 42, ces concordances s'élèvent à 78 et 89 % lorsqu'on intègre dans le dosage et dans ce diagnostic portant sur le LCR, les résultats de la pathologie tau, reflet de la pathologie tau, c'est-à-dire le dosage tau total et phosphoTau.

Effectivement, cette concordance, comme cela a été expliqué précédemment, n'est pas de 100 % parce qu'on explore des mécanismes biologiques et des cibles biologiques un peu différentes, même si les deux ciblent la voie amyloïde. La ponction lombaire va mettre en évidence une diminution du peptide A β 42solide, la forme oligomérique, là où la TEP FDG finalement reflète probablement, dans l'histoire naturelle de la maladie, un phénomène qui survient un peu après, qui est l'agrégation dans le milieu extra-cellulaire de ce peptide β -amyloïde, mais cette fois-ci sous forme compacte, fibrillaire et constituant ces plaques signées.

Des données ont également été publiées en 2020 sur la comparabilité des résultats de la TEP amyloïde au florbétabène et au flutémétamol, deux études principalement publiées par la même équipe. Il s'agit de comparaisons directes entre ces deux traceurs, c'est-à-dire que chaque sujet avait à la fois le TEP au florbétabène et le TEP au flutémétamol. Les auteurs ont montré que sur la centaine de sujets inclus dans cette étude, il y avait une très bonne concordance de l'analyse visuelle de ces examens, avec une dichotomie qui était demandée aux lecteurs, c'est-à-dire examen positif ou examen négatif.

Juste pour illustrer ce propos, d'ailleurs, vous avez ici les images obtenues en TEP-florbétabène et flutémétamol de deux sujets. Les images du haut représentent un sujet sain qui n'a pas de TEP amyloïde positive. Vous voyez d'ailleurs que la distribution du radio pharmaceutique est extrêmement similaire entre ces deux radios pharmaceutiques. En dessous, vous avez l'illustration pour le même patient d'une TEP amyloïde pathologique. Là, de nouveau, on retrouve une distribution et un aspect, une image qui est très semblable. J'ai remis d'ailleurs sous les images les valeurs de sensibilité et de spécificité du flutémétamol obtenu en prenant comme comparaison les résultats histologiques. Vous voyez que comme le florbétabène, ces sensibilités de spécificités sont élevées.

Cette concordance s'élève à 98 % lorsque c'est une analyse quantitative de la charge amyloïde qui est effectuée sur ces images. Pour cela, les médecins nucléaires utilisent un score qui est le SUVR. Vous voyez sur le premier graphique, avec les boîtes à moustache, que ce SUVR est identique quand on le quantifie sur le cortex, lorsqu'il est identique, lorsqu'on utilise le florbétabène et le flutémétamol. Les auteurs montrent également qu'il y a une très bonne corrélation, c'est le graphique situé sur la droite, entre les résultats obtenus des quantifications sur ces deux examens.

Je voulais également citer cette méta-analyse qui a été publiée en 2016 sur 662 sujets, où les trois radiopharmaceutiques fluorées qui permettent de faire de la TEP amyloïde ont été inclus. Ce qui est intéressant dans cette méta-analyse, c'est que les auteurs montrent que dans le diagnostic MA versus non-MA, et en prenant comme standard de vérité la clinique et les données histologiques lorsqu'elles étaient disponibles, les sensibilités et spécificités poolées sont élevées, mais surtout qu'il n'y a pas de différence de performance diagnostique entre les différents radiotraceurs.

Ce tableau résume les études qui ont été publiées et qui ont porté sur l'impact de la TEP amyloïde au florbétabène, à la fois sur le diagnostic, sur la prise en charge thérapeutique, médicamenteuse

ou non médicamenteuse. Comme vous pouvez le voir, il y a une dizaine d'études avec des études qui sont de niveau de preuve 2. Il s'agit de cohortes prospectives, mono ou multicentriques, et d'autres études sont de niveaux de preuves un peu inférieurs et qui correspondent à des séries de cas de centres tertiaires.

Ce tableau vous montre à la fois les effectifs de chacune de ces études, et également la présentation clinique des patients inclus dans ces études. Il s'agissait soit de patients avec une présentation relativement classique amnésique, de patients qui avaient soit des troubles cognitifs modérés, ou parfois qui étaient déjà au stade de démence. Il y avait également des patients avec des profils plus atypiques qui posaient en particulier la question du diagnostic différentiel et également des sujets jeunes, c'est-à-dire des sujets de moins de 65 ans.

Dans ce tableau, j'ai fait également apparaître les résultats des biomarqueurs lorsqu'ils étaient utilisés dans les critères de sélection de ces patients, en prenant en considération la présence, soit de résultats douteux des dosages du LCR, soit la présence d'une contre-indication à la réalisation de la ponction lombaire.

De façon tout à fait convergente, parce que vous voyez ici dans les colonnes vertes, les pourcentages de changements de diagnostic après la réalisation du TEP, ou les pourcentages de changements de stratégie de prise en charge, toutes ces études montrent un impact important à la fois sur le diagnostic et sur la stratégie de prise en charge.

Je vais revenir brièvement sur quelques-unes. Ramusino, en 2020, montre dans une étude prospective qui compare deux bras de prise en charge LCR versus TEP amyloïde que la TEP entraîne plus de modifications diagnostiques que l'étude du liquide céphalo-rachidien. Vous avez en effet 25 % de modifications diagnostiques après réalisation du TEP amyloïde.

Dans l'étude de de Wilde qui porte sur 507 sujets, il y a 25 % de changement de diagnostic, surtout en cas de TEP négative, j'y reviendrai, 24 % de changement de traitement, et cette fois-ci surtout en cas de TEP positive, avec soit l'introduction de thérapie spécifique de la maladie d'Alzheimer, traitement anticholinestérasique ou la possibilité pour les patients d'inclure un essai thérapeutique. Un point non négligeable, c'est qu'il y a aussi 22 % de changements non thérapeutiques, c'est-à-dire la prescription d'examens complémentaires, de tests génétiques, de TEP FDG ou même le recours à des avis médicaux complémentaires, notamment des avis psychiatriques.

Rabinovici a publié les résultats d'une étude très importante, prospective portant sur plus de 11 000 sujets, qui inclut des patients qui ont réalisé une TEP amyloïde, mais pas uniquement avec la TEP-florbétabène. Ce qui est intéressant de nouveau, c'est que vous voyez qu'après la réalisation de cette TEP amyloïde, il y a eu 36 % de diagnostic modifié par rapport au diagnostic initial et 62 % de prise en charge modifiée après la réalisation de cet examen.

Je vais terminer par trois études qui sont extrêmement importantes dans le périmètre auquel on s'intéresse aujourd'hui. C'est l'étude de Ceccaldi, l'étude de Trivino et l'étude de Brendel. Parce que dans ces études spécifiquement, ce sont des patients dont le diagnostic est particulièrement

complexe, qui ont été inclus, des patients qui avaient un profil clinique atypique, qui avaient des débuts de symptômes jeunes, qui avait des biomarqueurs du LCR non contributifs ou non disponibles. Toutes ces études montrent de nouveau un impact important sur le diagnostic. Ceccaldi montre que dans 67 %, le diagnostic est modifié par rapport au diagnostic initial, et 80 % de modifications de stratégie de prise en charge après la réalisation de cet examen, dont 39 % de modifications thérapeutiques. Trivino va dans le même sens, Brendel aussi, avec 44 % de modifications de prise en charge dans l'article de Trivino. En sachant que de nouveau, il s'agit de cas particulièrement compliqués. Dans Brendel, c'est 28 % de modifications de diagnostic en sachant que dans l'étude de Brendel, il y a notamment des diagnostics qui restent équivoques après la réalisation d'un PEP FDG.

Pour conclure finalement sur l'impact de la TEP amyloïde au florbétabène sur la prise en charge, elle est importante sur le diagnostic et d'ailleurs, elle est d'autant plus importante quand le résultat du TEP est négatif. Ce qui est aussi intéressant, c'est de voir que dans beaucoup de patients finalement qui ont un diagnostic clinique initial de maladie d'Alzheimer, il y a un pourcentage tout de même important, 30 à 40 % de TEP négative qui permet de remettre en question ce diagnostic.

Dans tous ces articles, il y a une convergence pour montrer une augmentation du niveau de confiance dans le diagnostic étiologique, avec une réduction drastique du nombre de diagnostics incertains. Vous l'avez vu également, il y a un impact sur la stratégie de prise en charge thérapeutique, bien sûr médicamenteuse, mais également non médicamenteuse, avec la poursuite d'exploration ou d'avis complémentaires, notamment lorsque le TEP amyloïde est négatif, 16 % dans la publication de Ceccaldi, 19 % dans la publication de Spallazzi.

Un point qui est tout de même extrêmement important aussi, c'est que le résultat de cette TEP amène aussi dans 50 % des patients qui sont inclus dans l'étude de Ceccaldi, à la communication d'informations additionnelles qui porte sur le pronostic de la maladie et sur les adaptations à prévoir une fois ce diagnostic posé.

Les collègues ont déjà parlé de l'impact de la TEP amyloïde sur le délai d'institutionnalisation et la mortalité à moyen terme. Je ne vais pas revenir sur cette étude. C'est vraiment une étude extrêmement importante qui regarde quel est l'impact tout de même à court terme du fait de disposer d'un diagnostic plus précis, adossé à la réalisation d'une TEP amyloïde. Dans cette étude, ce n'est pas le résultat lui-même de la TEP amyloïde qui a été analysée. C'est tout simplement le fait de disposer de cet examen et d'un résultat. Cela a été souligné également précédemment, les deux bras qui ont été comparés, les deux groupes de patients, ont été appariés sur des critères de sélection qui sont extrêmement importants : l'âge, le sexe, bien sûr, l'éducation, le niveau cognitif global, la présence ou pas aussi de comorbidités, le syndrome diagnostic et le fait d'avoir à disposition ou pas déjà les résultats du biomarqueur du LCR.

Les courbes de survie sont celles qui vous ont été montrées. Je ne reviendrai pas là-dessus. Une différence en termes de mortalité à court terme, une différence en termes de taux

d'institutionnalisation et une différence également au profit de la réalisation du TEP amyloïde en termes de coûts de santé.

Pour revenir sur les discussions qui ont eu lieu lors de notre réunion du 22 mars dernier. Les conclusions de cette commission concernant l'avis préparatoire ont été que d'une part, la commission considérait à l'unanimité que la sécurité de la TEP amyloïde au florbétabène était élevée, qu'ensuite, à l'unanimité, l'efficacité du diagnostic de la TEP amyloïde était excellente, et qu'enfin, la commission considérait à l'unanimité que l'impact de la TEP amyloïde au florbétabène sur la prise en charge était également élevé.

Je vous remercie pour votre attention.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci. Y a-t-il des questions aux experts qui ont été très complets ? Monsieur Sellier.

M. SELLIER, Vice-président de la CNEDiMTS.- Je voudrais rebondir sur la conclusion tout à l'heure du Professeur Planche qui regrettait que l'on ait mis une amélioration du service médical rendu de niveau V pour un autre produit, mais à efficacité assez proche. J'aurais voulu en savoir un peu plus parce que je me suis déjà posé la question sur le dossier précédent, LOCAMETZ, et je me la pose encore bien d'avantages sur celui-là par rapport aux avantages rendus, et en particulier quand vous avez dit que cela permettait de diagnostiquer 1 500 à 3 000 personnes de plus par an en France. Cela veut dire que tous les dix ans, on en est à 30 000 et ainsi de suite. C'est extrêmement important pour les patients et pour les aidants.

Pr. PLANCHE.- Oui, tout à fait. J'apprends petit à petit à comprendre comment se donne un SMR et une ASMR. Mais ce que je disais, et c'est ce que j'ai cru comprendre de la transcription de vos échanges la dernière fois, quand je les ai lus, c'est que vous avez considéré que le comparateur, c'était le liquide céphalo-rachidien pour prononcer cet ASMR. Or, comme je le disais tout à l'heure, là justement, on est sur une indication bien particulière de patients qui ne peuvent pas avoir d'analyse du liquide céphalo-rachidien, ou pour lesquels l'analyse a été non concluante.

Je pense que le comparateur sur lequel on doit raisonner aujourd'hui n'est pas le liquide céphalo-rachidien, mais l'absence de biomarqueurs. Ce qu'on sait faire, nous, avec une IRM et un bilan neuropsychologique, c'est-à-dire un diagnostic cliniquement probable.

Je disais 1 500. Ce n'est pas forcément 1 500 nouveaux diagnostics de maladies d'Alzheimer, c'est 1 500 examens, là-dedans, il y aura bien sûr sur 6 500 examens, des positifs, des négatifs. Il y aura des diagnostics posés et il y aura surtout des diagnostics de maladie d'Alzheimer qui pourront être écartés.

Dans ma pratique clinique, c'est quelque chose de très important de rassurer les familles qui s'inquiètent. Oui, effectivement, quand un proche commence à développer des troubles cognitifs, il faut bien voir que globalement, il n'y a qu'une seule maladie de la mémoire et qu'une seule maladie de la cognition connue du grand public, c'est la maladie d'Alzheimer. Tous les gens se projettent dans la maladie d'Alzheimer et dans l'image qu'ils ont de la maladie d'Alzheimer. Donc

être capable de leur dire avec une quasi-certitude : oui, il s'agit de ça et on va faire comme ça, ou non, il ne s'agit pas de ça, j'en suis sûr, rien que ça, ça a un impact absolument énorme sur les patients et l'entourage. Donc oui, je pense que cet examen est important.

Pour ces quelques patients pour lesquels on n'arrive pas à répondre à cette question, si oui ou non, il s'agit bien d'une maladie d'Alzheimer parce qu'on ne peut pas faire de liquide céphalo-rachidien, ou parce que la ponction lombaire n'est pas contributive, avoir la TEP, c'est à mon avis vraiment très important.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Dominique Tregoures.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour, vous avez parlé de prise en charge médicamenteuse. Or je voulais rappeler que depuis 2018, il y a quatre médicaments qui ne sont plus remboursés suite à leur intérêt médical ayant été jugé insuffisant, donc ils sont entièrement à la charge du patient. Je voulais un peu avoir des précisions là-dessus quand vous vous parlez de prise en charge médicamenteuse.

Pr. PLANCHE.- A titre personnel, je déplore le déremboursement de ces traitements que je continue à prescrire et que le patient, j'avoue, continue à prendre. Ces médicaments sont déremboursés, mais ils sont génériques depuis très longtemps. On est à 10 ou 12 euros par mois, ce qui fait que c'est une charge qui est supportable. C'est dommage que ce soient les patients qui aient à le supporter, mais beaucoup continuent à le prendre. Il faut leur expliquer ce que ces médicaments font. Oui, ce ne sont pas des traitements étiologiques, ce ne sont que des traitements symptomatiques. Ils ont une efficacité faible en termes de taille d'effet, c'est exact, mais ils sont très bien tolérés, contrairement à ce que certains en disent. À partir du moment où on fait un électrocardiogramme à ces patients, on écarte de toute façon toutes les complications gênantes. Il ne reste que des troubles gastro-intestinaux.

Je tiens à dire qu'en 2018, on a eu de très belles publications, notamment des gros suivis de cohorte et d'études nordiques qui nous ont montré que l'utilisation des anticholinestérasiques diminuait la mortalité toute cause chez nos patients, et notamment la mortalité cardiovasculaire, probablement du fait de leur action bradycardisante. Bref, on continue à prescrire ces traitements.

Je dirais que même si on met de côté la question des anticholinestérasiques qui est très débattue, il y a d'autres traitements symptomatiques pour la prise en charge de nos patients, et notamment en ce qui concerne la prise en charge des troubles psycho-comportementaux, qui sont très difficiles à gérer pour l'entourage. Sur les troubles psycho-comportementaux, pour prendre un exemple, les hallucinations, ça ne se prend pas en charge de la même manière dans une maladie à corps de Lewy ou dans une maladie d'Alzheimer. Dans une maladie d'Alzheimer, vous avez des neuroleptiques relativement faciles d'utilisation, comme de la rispéridone par exemple. Si vous donnez de la rispéridone à une maladie à corps de Lewy, vous allez aggraver son syndrome extra-pyramidal, la rendre confuse et potentiellement la tuer, puisque ces neuroleptiques sont formellement entre indiqués dans cette indication. Dans la maladie à corps de Lewy, il faudra

utiliser des médicaments comme la clozapine, qui marche très bien, mais qui expose à des risques d'agranulocytose chez 1 % des patients et un suivi de la NFS toutes les semaines. Si l'on peut se passer de l'utilisation de ce médicament chez les Alzheimer, parce que l'on peut utiliser de la rispéridone, là aussi, ça améliore la prise en charge.

Je vous prends juste un exemple sur la prise en charge des hallucinations qui ne sera pas la même dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie à corps de Lewy. Même au-delà des anticholinestérasiques, il y a un impact sur la prise en charge médicamenteuse symptomatique de nos patients.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci. Pierre.

M. COCHAT, Président de la CT.- J'ai une question pour Monsieur Planche. Je sais bien que vous n'aimez pas trop les marqueurs du LCR, de ce que j'ai compris, mais je me suis tout de même posé des questions sur l'Aβ40 et l'Aβ42. Si j'ai bien compris, on a une bonne corrélation avec le 42, pas avec le 40, OK, dont acte. Mais indépendamment du marqueur utilisé ici, quelle est la valeur que vous donnez respectivement à l'un et à l'autre en termes de pertinence ? Pour vous est-ce seulement le 40, indépendamment de la corrélation ?

P^r. PLANCHE.- J'adore les biomarqueurs du LCR. Vraiment, j'en fais tous les jours. Je n'ai aucun problème avec les biomarqueurs du LCR. Je dis juste que je suis embêté quand je ne peux pas les faire, au contraire. Oui, il n'y a pas de corrélation TEP amyloïde avec Aβ40. L'Aβ40, ce n'est pas un marqueur pathologique, ce n'est pas un marqueur de maladie d'Alzheimer. C'est un marqueur qu'on dose dans le liquide céphalo-rachidien puisque c'est un reflet de la production globale des peptides amyloïdes. Ce qu'on cherche surtout à savoir, c'est si chez un patient donné, il y a une diminution de la concentration d'Aβ42 dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui refléterait son agrégation sous forme de plaques. Ils s'agrègent pour former des plaques, donc la partie soluble diminue et il y a une diminution de la concentration de l'Aβ42.

Or il y a pas mal de variabilité d'un individu à l'autre sur le taux de base d'Aβ42. On peut avoir des patients qui sont au-dessus du seuil d'Aβ42, alors qu'en fait, à leur échelle, il s'agit d'une diminution, tout ça, parce qu'on dit que ce sont des gros producteurs d'amyloïdes. Et ça, on arrive à le corriger en dosant l'Aβ40 et en faisant le ratio Aβ42 sur 40, qui est en réalité le meilleur dosage de l'amyloïdopathie dans le LCR, c'est ce ratio Aβ42 sur Aβ40.

C'est pour cela qu'il n'y a pas de corrélation Aβ40 TEP-amyloïde. Ce sont deux choses bien différentes. Par contre, on va avoir une corrélation Aβ42 et TEP amyloïde et encore mieux une corrélation ratio 42 sur 40 et TEP amyloïde.

M^{me} HAJJAJI.- J'avais une question. Vous nous avez montré la concordance diagnostique entre la TEP actuelle plus avec le VIZAMYL, je voulais savoir s'il y avait des différences au-delà de l'aspect diagnostic avec le VIZAMYL, Madame Kas.

P^r KAS.- C'est difficile de savoir exactement pourquoi il y a des différences. Juste tout de même, pour revenir sur les résultats des études de concordance entre la TEP au VIZAMYL et au

flutémétamol, on a tout de même sur une centaine de patients, une majorité de résultats qui concordent. Quand on regarde l'étude quantitative, on a tout de même 98 % de concordance. Pour moi, ce sont des examens qui donnent le même résultat en pratique, qui renseignent sur la même cible biologique et qui donnent le même résultat.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Michel Clanet.

M. CLANET, Vice-Président de la CT.- Merci de vos présentations. Simplement une question pour les biomarqueurs. Je voudrais que vous nous précisiez également quelle est la différence de temporalité de l'apparition dans la maladie d'Alzheimer, particulièrement quand on s'adresse à la période précoce, la temporalité de la positivité de l'un par rapport à l'autre.

P^r. PLANCHE.- C'est une très bonne question effectivement, ce qui potentiellement peut expliquer la discordance dans certaines études. Les biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien sont plus précoces effectivement que les marqueurs de TEP tout simplement parce qu'en TEP, on va visualiser des lésions, on va dire un peu plus matures. C'est vrai pour l'amyloïde, pour ces plaques amyloïdes qui sont plus matures, qui nécessitent une agrégation plus lente du peptide amyloïde afin d'être visualisées, là où la diminution de la concentration du peptide amyloïde est un peu plus précoce. Cela peut expliquer une partie de discordance sur des phases ultras précoces, même précliniques aujourd'hui.

C'est-à-dire que ce sont des choses que l'on connaît bien grâce notamment à l'étude de patients sains, mais porteurs d'une mutation causale de la maladie d'Alzheimer, ce qui fait que l'on peut étudier leur liquide céphalo-rachidien, leur TEP amyloïde des années et des années avant qu'ils développent la maladie, parce qu'on sait qu'ils vont forcément la développer, ils sont porteurs d'une mutation.

En ce qui concerne l'indication, c'est-à-dire des patients qui ont déjà des troubles cognitifs, au moins un trouble neurocognitif léger, à ce stade, en théorie, on retrouve des anomalies aussi bien dans le liquide céphalo-rachidien que sur la TEP, dans l'immense majorité des cas. Même si parfois, chez certains patients un peu particuliers, on observe des discordances.

Donc si on prend toute la phase préclinique d'évolution de la maladie qui dure, on sait 10, 15 ou 20 ans, on sait qu'il y aura d'abord une diminution de la concentration du peptide l'Aβ42 avant de voir des plaques en TEP. Mais dans la phase clinique de la maladie, en théorie, ces biomarqueurs sont déjà positifs.

C'est la même chose pour la protéine tau. On commence à avoir des TEP tau. En clinique, il n'en est pas question aujourd'hui, mais en recherche. Là encore, on sait que les anomalies dans le liquide céphalo-rachidien précèdent l'apparition de ce marqueur qui est la TEP tau, qui met en évidence des lésions très matures et très tardives de tauopathie.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci beaucoup. Y a-t-il une dernière question ? Sinon, je vais vous remercier tous les deux et vous demander de vous déconnecter. Merci beaucoup.

(Vincent Planche et Aurélie Kas quittent la séance)

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Y a-t-il des éléments de discussion, des commentaires que vous voudriez faire ? En tant que médecin nucléaire, je dirais pour ma part tout de même ayant vu beaucoup d'examen d'imagerie, on a rarement une démonstration aussi forte pour un examen, honnêtement, et que je ne comprends pas pourquoi le laboratoire demande une ASMR V. Je pense qu'ils ne savent absolument pas comment protéger les choses. Et probablement aussi que le fait que l'ASMR ne représente pas grand-chose pour eux parce que le radiotracteur n'est pas remboursé n'est pas pris en charge et qu'il n'y a pas de prix fait, que les demandes sont un peu bizarres. Cela me conforte dans l'idée qu'il faut vraiment qu'on change des critères pour des produits diagnostics. Ce sera une discussion pour la suite.

Michel.

M. CLANET, Vice-Président de la CT.- Je voulais simplement dire que lors de l'évaluation en 2018, j'étais à ce moment-là pilote du plan des maladies neurodégénératives, on m'avait demandé, on m'avait auditionné sur le plan de la stratégie diagnostique, et que j'avais un peu regretté que le florbétabène ne soit pas pris déjà à ce moment-là.

Je voulais simplement rappeler que l'un des challenges du plan des maladies neurodégénératives, et qui le reste encore, était l'amélioration des conditions de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. C'était la mesure 1 du plan, pour lequel nous avons énormément travaillé, et en particulier l'article auquel on fait référence. C'est l'article qui a été proposé, la stratégie qui a permis d'identifier finalement le périmètre qui est celui qui est demandé pour lutter pour le remboursement de ce médicament. C'est effectivement le fruit d'un travail qui a été fait avec les spécialistes, le collège de médecine générale. En particulier, c'était pour essayer d'arriver à convaincre les médecins généralistes de faire des diagnostics plus précocement de cette maladie.

Cela va se poser de manière d'autant plus importante qu'il n'est pas impossible que nous ayons très prochainement à discuter d'un anticorps monoclonal, le lecanemab, qui a eu une autorisation par la FDA récemment, et qui est actuellement probablement évalué par l'EMA, et que nous aurons à discuter, qui nous ramènera peut-être à rediscuter la place de cette imagerie dans ce contexte.

Je voulais faire simplement un petit commentaire sur le sujet. Merci.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Je voudrais que l'on réaffiche les demandes du laboratoire : ISP non, SMR faible, c'est incompréhensible, et ASMR V.,

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il a demandé un alignement finalement sur le VIZAMYL.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Le dossier n'a rien à voir, leur dossier était assez pauvre alors que là, ils ont des données de littérature qui sont valables. Pour ma part, puisqu'on a le droit de faire, je ne voterai pas ce qui est demandé.

M. COCHAT, Président de la CT.- Ça me va bien, tu as anticipé la réponse à ma question. Le problème un peu général, qu'on a eu plusieurs fois, finalement dans certaines situations, de (inaudible coupure 2.38.21) les demandes du laboratoire qui sont souvent plus gourmandes que ce (inaudible coupure 2.38.25), mais parfois moins gourmandes. C'est vrai que cela pose question juridiquement, parce que quand on a une proposition du laboratoire, et que l'on n'évalue pas bien, on se permet d'évaluer moins bien, mais quand on évalue mieux, on ne peut pas se permettre d'évaluer mieux. Je sais que les medics, c'est souvent comme ça que c'est retenu, c'est la proposition de laboratoire. Cela me gêne beaucoup, et je te rejoins complètement (inaudible coupure 2.38.52).

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- C'est déjà arrivé qu'on surcote par rapport à la demande du laboratoire ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- J'ai l'impression que c'est vraiment exceptionnel.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- C'est vraiment exceptionnel, oui.

M. COCHAT, Président de la CT.- On en parle assez souvent à la CT, c'est arrivé régulièrement et c'est vrai qu'on a adopté cette position de (inaudible coupure 2.39.15) mon point de vue personnel, j'ai été surpris par ça.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Y a-t-il que qu'un du service juridique avec nous. A ma connaissance, on peut le faire.

M. COCHAT, Président de la CT.- Les industriels sont très inégaux face à ça.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Les industriels des actes ne savent absolument pas ce que c'est. Parce qu'en plus, cela n'a aucun impact sur l'acte. Ils ne savent pas ce que cela représente. Michel.

M. CLANET, Vice-Président de la CT.- C'est ce que je voulais dire, cela n'a de toute façon aucun impact pratique sur l'acte et la possibilité d'avoir accès à ce diagnostic. Effectivement, ce dossier a peut-être un peu plus que l'autre, mais l'essentiel, c'est que ça ne va pas changer grand-chose, qu'on le surcote ou qu'on le laisse comme ça.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Sur un plan rationnel, ça me choque. Par ailleurs, il n'est pas exclu que la CNAM revoie la façon dont elle rembourse les examens de TEP. Parce que rembourser une TEP FDG, de la même façon qu'on rembourse une TEP amyloïde ou prostate, bien que les coûts sont différents, qu'est-ce que cela implique aujourd'hui ? C'est que le prix de remboursement étant celui-là, et les coûts étant différents, certains examens ne sont faits que dans le secteur public à perte. Ils ne sont absolument pas faits en libéral parce que cela leur coûte de l'agent. Il y a un vrai souci sur la prise en charge de ces examens qui fait qu'ils ne sont pas réalisés comme il faudrait. Je vous propose qu'on vote.

On ne vote pas d'ISP parce que là, pour le coup, on n'en donne pas quand ce n'est pas revendiqué. Je vous propose de donner un SMR et une ASMR. Sophie.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Juste pour revenir sur la qualité de la démonstration elle est peut-être supérieure, en revanche, on n'a pas de supériorité d'un produit par rapport à l'autre.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Les résultats semblent identiques, mais on a tout de même beaucoup plus de données sur l'impact dans ce dossier, sur l'impact sur la prise en charge.

M. SELLIER, Vice-président de la CNEDiMTS.- Ce ne serait pas choquant qu'on réévalue a posteriori pour le mettre au même titre que celui qui avait été évalué précédemment ?

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Il faudrait le réexaminer, mais on ne va pas le faire comme ça. Il faudrait revoir le dossier et ce qu'il y avait dans le dossier. Ce qui est sûr, c'est que ce dossier est beaucoup plus mature que le précédent. OK, je vous propose de vous exprimer.

Il n'y a pas de remboursement pour le produit comme le précédent. Ce qui va être remboursé, c'est l'acte. Néanmoins, le SMR témoigne de l'intérêt de l'examen et de sa démonstration. C'est un signal envoyé, c'est surtout une question de cohérence avec ce qu'on fait pour le reste. On voit bien que ces critères ne sont pas les bons pour un produit diagnostic.

M. COCHAT, Président de la CT.- Notre mission, c'est d'évaluer, ce n'est pas de s'aligner sur quoi que ce soit. Il s'agit d'évaluer.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Soit on pense que le service médical rendu est faible, modéré ou important, et est-ce qu'il apporte ou pas quelque chose par rapport à cela ? On y va.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Peut-être une petite précision sur la slide de vote. On vous propose, par rapport à l'indication de l'AMM, de voter dans une indication restreinte par rapport à cette AMM, comme ce qui avait été fait pour VIZAMYL, effectivement un niveau de SMR et un niveau d'ASMR appréciés par la commission. Ce qui implique aussi, c'est de voter un SMR insuffisant en miroir. L'insuffisant en miroir, c'est le coût d'indication qui comble entre l'indication que l'on donne au remboursement et l'indication entière de l'AMM. La commission se positionne en insuffisant sur cela.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- On est tout à fait d'accord.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Pour le vote, on va vous appeler chacun à votre tour, il faudra nous dire quel niveau de SMR, quel niveau d'ASMR et pour ou contre le SMR I en miroir.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Je récapitule une dernière fois : le niveau de SMR, le niveau d'ASMR et le miroir c'est suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 25

Intercommission

**NEURACEQ 300 MBQ/mL (florbétabène (18F)) (CT-20079) - Examen -
Inscription (CT)**

SMR modéré : 4

SMR faible : 2

ASMR V : 22

ASMR IV : 7

ASMR III : 2

SMR miroir insuffisant : 31

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- J'ai 31 votants, pour le niveau de SMR, j'ai 25 voix pour important, 4 voix pour modéré, 2 voix pour faible. Pour le niveau d'ASMR, j'ai niveau V, 22 voix, niveau IV, 7 voix, niveau III, 2 voix et un SMR miroir insuffisant à 31 voix.

M^{me} LE GULUDEC, Présidente de la HAS.- Merci, je propose d'adopter l'avis important, V insuffisant en miroir. Je vous remercie.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

medics21
NARC.....7

signées15

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