



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 2024

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.

Examen - Inscription (CT) - KALDENN 4,32 - 5,28 GBQ (strontium (82Sr) (chlorure de)) - (CT-20749)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe avec un peu d'avance à KALDENN. A nouveau, un produit diagnostique qui va nous être présenté par notre chef de projet.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez une seconde fois en radiopharmaceutique aujourd'hui. Il s'agit d'une demande de remboursement pour les listes collectivité de la spécialité KALDENN, une solution injectable de chlorure de rubidium-82, à 4,32 jusqu'à 5,28 gigabecquerels, générateur de radiopharmaceutique dans le diagnostic par imagerie tomographie par émission de positons du myocarde chez l'adulte ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée. KALDENN a eu le statut d'AMM en usage bien établi depuis le 20 décembre 2023.

Pour cette demande, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, un ISP et une ASMR de niveau V versus CARDIOGEN. Il est important de présenter quelques éléments de contexte de son comparateur cliniquement pertinent puisqu'il est composé exactement de la même DCI. Il est indiqué dans la même indication dont il a son remboursement. Il a été évalué par la CT en 2021. La CT lui a donné un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie diagnostique et un ISP.

Par ailleurs, la HAS a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes et des prestations de l'indication qui est concernée par le médicament que l'on évalue aujourd'hui.

Concernant les données disponibles, la demande d'inscription de KALDENN repose sur un dossier bibliographique, comme habituellement pour ce type de produits, composé de huit études et de neuf méta-analyses entrant dans le champ de l'indication de l'AMM. Parmi ces études, six ont déjà été examinées par la CT lors de l'évaluation de la spécialité radiopharmaceutique CARDIOGEN. Parmi les nouvelles données apportées, seule la méta-analyse de Alenzi 2023 et l'étude de cohorte prospective de Patel 2019 ont été retenues. Les résultats diagnostiques étaient cohérents avec les précédentes données évaluées dans le cadre du dossier CARDIOGEN.

- Rapidement, une synthèse des nouvelles données. Nous avons une étude prospective monocentrique, randomisée chez 322 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité clinique de l'imagerie pharmacologique de perfusion myocardique de la TEP versus la tomographie par émission de positons uniques, le TEMP. Le critère de jugement principal était défini comme l'échec diagnostique. On n'observe aucune différence entre les deux groupes de traitement. L'échec diagnostique dans les 60 jours a été observé chez 3 patients sur 1,9 % dans le groupe TEP et 4 patients, donc 2,5 % dans le groupe TEMP.

Ensuite, nous avons eu une méta-analyse qui compare la sensibilité et la spécificité de ces deux modalités diagnostiques. On avait globalement les mêmes résultats avec 84,3 % et

75,4 % pour la sensibilité et la spécificité dans le groupe TEMP et pour le groupe TEP de 81 % pour les deux tests, sensibilité et spécificité.

Pour ce dossier, je passe la parole maintenant à Jean-Claude Daubert, qui va vous présenter globalement la stratégie diagnostique.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Merci, je voulais juste revenir sur le champ d'application clinique potentielle de KALDENN. La pathologie concernée, on l'a vue, est la maladie coronarienne chronique ou stable, son dépistage, l'évaluation de sa sévérité chez les patients potentiellement très nombreux. Le choix des investigations dépend en premier lieu d'une probabilité clinique de maladie coronaire qui est évaluée sur des scores parfaitement validés aujourd'hui. En cas de faible probabilité, il est recommandé de ne pas entreprendre d'investigation complémentaire à visée cardiaque. Les explorations non invasives dont on parle aujourd'hui s'adressent essentiellement aux patients à probabilité intermédiaire. Chez les patients à probabilité élevée ou très élevée, on peut être amené à proposer d'emblée une coronarographie invasive dans une perspective de revascularisation, mais un test non invasif est le plus souvent recommandé en premier.

Les explorations non invasives sont de deux types. D'abord, des explorations anatomiques pour visualiser les coronaires. C'est le coroscan qui a bénéficié de progrès techniques remarquables depuis dix ans et qui est aujourd'hui recommandé en première intention chez les patients à risques intermédiaires faibles. Ses performances sont excellentes pour exclure la maladie coronaire. À côté de ces tests anatomiques, il y a des tests fonctionnels. Ce sont des tests d'ischémie qui sont destinés à visualiser et quantifier une anomalie de perfusion myocardique. Ces tests utilisent le traitement d'un signal, soit l'ECG, soit plus volontiers aujourd'hui l'imagerie cardiaque. Cela peut être les ultrasons, c'est l'échocardiographie de stress, la résonance magnétique nucléaire, soit l'IRM de stress, ou la médecine nucléaire avec ses deux modalités, la tomographie monophotonique ou la TEP.

Quel que soit le signal utilisé, il faut une méthode de stress pour déclencher l'ischémie. La plus physiologique est, on le sait, l'épreuve d'effort, mais on connaît ses limites et elle est difficilement utilisable avec des méthodes d'imagerie lourdes, dont la TEP, pour lesquelles on préfère un stress pharmacologique. On peut utiliser une perfusion dinotrope de dobutamine, c'est essentiellement le cas pour l'échocardiographie de stress.

Pour l'imagerie nucléaire, on utilise plus volontiers un vasodilatateur dit malin, c'est-à-dire un produit qui crée un phénomène de vol coronaire en volant le sang, en volant le flux myocardique des territoires ischémiques vers les territoires sains, et en démasquant ainsi l'ischémie. Cela a été pendant longtemps le dipyridamole, la PERSANTINE ou l'adénosine, auxquelles on préfère plutôt aujourd'hui un produit que nous avons vu il n'y a pas très longtemps, le régadénoson, qui est considéré comme plus fiable, plus maniable.

Enfin, pour la médecine nucléaire, il faut un médicament radiopharmaceutique. On sait que le mieux adapté pour la TEP myocardique en termes de facilité d'utilisation, de durée d'action et de dosimétrie est le rubidium-82. Nous avons évalué CARDIOGEN, comme l'a rappelé le chef de projet, en 2022, à qui nous avons attribué un SMR important, une ASMR V. Nous

évaluons aujourd'hui son frère jumeau, KALDENN, avec un dossier très voisin, pour ne pas dire identique.

En pratique, si on peut revenir sur le cliché précédent, il existe un large éventail de tests fonctionnels disponibles, parmi lesquels il va falloir faire le meilleur choix pour un patient donné. Comme déjà dit, on se base d'abord sur la probabilité clinique pré-test, avec la priorité au coroscan chez les patients à probabilité intermédiaire faible. Pour les tests fonctionnels, on va privilégier les tests aux performances diagnostiques les meilleures. On est un peu gêné pour juger de la qualité d'un test par l'autre, car il n'existe pas dans la littérature d'études comparatives robustes comparant les différentes méthodes d'imagerie de stress.

Ceci dit, des données observationnelles cohérentes, celles qui sont utilisées dans les différentes méta-analyses qui ont été présentées tout à l'heure, suggèrent la supériorité de la TEP de stress, ce qui explique pourquoi cet examen a été inscrit à la nomenclature sous l'influence de notre ancienne présidente en 2022 et donc est remboursé depuis.

Ceci dit, à côté d'une éventuelle supériorité diagnostique, se pose le problème de l'accessibilité des techniques qui est bien sûr loin d'être homogène selon les territoires. Cela explique probablement pourquoi des examens plus simples, qui pourraient apparaître aujourd'hui un peu caduque, en particulier l'ECG d'effort ou l'échocardiographie de stress, restent largement pratiqués.

Enfin, s'agissant d'un dépistage très large, on ne peut pas méconnaître le coût des investigations et le rapport coût-bénéfice. On ne peut certainement pas les négliger.

Voilà ce que je voulais rappeler à propos de KALDENN. KALDENN est effectivement un jumeau de CARDIOGEN. S'il est utile d'avoir deux produits dans la même indication, c'est sans doute très utile en pratique, l'évaluation ne peut différer de celle que l'on avait faite pour CARDIOGEN. Voilà ce que je voulais vous rappeler.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci beaucoup, on est tout à fait d'accord avec les conclusions. Il y a une chose juste, c'est que je vois qu'on avait mis un ISP tout de même à CARDIOGEN, d'après ce qu'il nous est montré. Non, je me trompe ?

Un chef de projet pour la HAS. - Oui, c'est bien cela. Je rappelle que c'était un avis d'une double commission CT CNEDiMTS, et l'ISP avait été donné parce qu'il apportait un impact supplémentaire sur l'organisation. Là, je ne suis pas sûr que trois ans après, ce radiopharmaceutique apporte le même apport supplémentaire par rapport à ce qui existe déjà actuellement.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Par rapport à CARDIOGEN.

M. le Pr COCHAT, Président. - Qu'en penses-tu, Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Oui, je rejoins tout à fait l'avis du chef de projet. Ce produit arrive trois ans plus tard, et l'intérêt de santé publique supplémentaire n'existe plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis même surpris qu'on en ait mis un pour CARDIOGEN, mais je ne me souviens plus de l'argumentaire.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'était dans un contexte différent.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, dans le rapport du chef de projet, la spécificité qui est affichée sur la diapositive, en fonction des cohortes, n'est pas toujours la même. Parfois, la spécificité n'était que de 50 %. Je trouve que pour un examen que l'on va considérer comme un examen de référence d'avoir une spécificité de 50 %, cela veut dire que dans la moitié des cas, quasiment, on va être obligé de faire une coronarographie qui va être blanche, Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, on ne va pas directement à la coronarographie en fonction des résultats des tests fonctionnels. On réfléchit, on essaie de réfléchir. Ceci dit, ce 50 % me paraît tout de même extrêmement bas pour ce type de tests dont la sensibilité et la spécificité ont été démontrées dans des études prospectives non comparatives. C'est le problème de toutes ces techniques qui ne se sont jamais comparées directement de façon robuste. Mais les performances diagnostiques qui sont décrites avec la TEP pour le rubidium-82 sont tout de même largement au-dessus de 50 %. Je n'ai plus en tête cette publication, mais cela devait être sans doute une population sélectionnée.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, ce que je vous ai présenté, c'était les nouvelles données par rapport à ce qui a été déjà évalué par la CT, mais j'avais mis dans le rapport les rappels des données cliniques. Les performances diagnostiques étaient variables selon les études, qui étaient menées plus ou moins dans différentes conditions, notamment sur la fonction de la population et le degré de sténose. Ils notaient que la sensibilité variait entre 80,7 et 93 %, et la spécificité de 53 à 100 %.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai bien compris que ce n'est pas tout à fait la même mission entre le coroscan et le TEP, mais j'avais la notion, tout de même Jean-Claude, que le coroscan avait une spécificité qui était tout de même un peu meilleure.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui. Le coroscan est essentiellement utilisé actuellement chez les patients à probabilité intermédiaire faible, où il a effectivement une spécificité qui est assez remarquable et qui permet d'exclure le plus souvent dans cette population, dans cette catégorie de patients la maladie coronaire. Par contre, la sensibilité est moins bonne ne serait-ce que par la présence, très fréquemment, de calcifications coronaires qui ne signifient pas obligatoirement d'existence de sténose, mais qui gênent considérablement l'interprétation d'examen.

On l'utilise surtout pour sa spécificité, pour exclure le diagnostic de maladie coronaire beaucoup plus que pour l'approuver. Ceci dit, c'est un examen qui a fait des progrès avec les nouvelles technologies de scanner, qui a fait des progrès considérables ces dernières années. Cette imagerie continue à progresser, à s'améliorer, et ces indications vont s'étendre au-delà des indications actuelles.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce qui me pose problème dans ce dossier, c'est que, comme tu le disais tout à l'heure, la couverture du TEP en France n'est pas très bonne. Il n'y a pas beaucoup d'appareils, donc l'accès est compliqué. Cet examen rentre en concurrence avec les bilans d'extension de cancer, pour lesquels parfois c'est très compliqué d'avoir des rendez-vous. Quand on voit les performances de cet examen, le développer alors qu'on n'a pas beaucoup d'appareils et qu'on en a besoin pour d'autres indications, à mon avis, qui parfois sont bien plus à risque, pas toujours, mais je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'est pour cela que je me suis permis de conclure sur l'accessibilité de ces différents examens qui, effectivement, posent problème actuellement. Ceci dit, la HAS a décidé d'inscrire cette modalité d'examen d'exploration du risque myocardique à la nomenclature. Il est officiellement accessible et remboursé actuellement. C'est indiscutablement un examen très performant, mais d'accès difficile. C'est une des raisons pour lesquelles beaucoup de cardiologues continuent à pratiquer des examens conventionnels, en particulier l'ECG d'effort ou l'échocardiographie de stress, qui sont beaucoup plus facilement accessibles, même si les performances sont un peu moins bonnes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose que l'on passe au vote. On ne peut pas parler d'alignement parce que c'était un contexte différent et ce n'était pas la même commission. Je propose qu'on revote par rapport à CARDIOGEN qui était, je vous le rappelle, important, V avec ISP. Merci de vous exprimer là aussi sur l'ISP.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Excusez-moi Pierre, j'ai pris la parole. Je n'ai peut-être pas compris, mais CARDIOGEN avait un ISP comparativement à quelque chose qui n'était pas CARDIOGEN.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'ISP n'est pas comparatif.

M. DIATTA, pour la HAS.- Si Pierre, il est comparatif. L'ISP, vous devrez l'évaluer parce que vous faites l'ASMR versus CARDIOGEN, donc l'ISP doit être aussi par rapport à CARDIOGEN.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais la question de Jean-Christophe, je ne l'ai pas comprise comme cela. C'était CARDIOGEN avait un ISP par comparaison à quoi ? C'est cela, Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui. Puisqu'on se dit que c'est le même produit, ne va-t-on pas valoriser sans le savoir le produit actuellement à l'examen versus CARDIOGEN en disant qu'il y a une ISP versus CARDIOGEN ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'ISP ne se mesure pas sans savoir si on le valorise, c'est la définition. Là, on l'avait donné parce que les deux commissions avaient jugé qu'il y avait un impact attendu sur le parcours de soins et de vie du patient, en exposition du rayonnement, en rayon du profil dosimétrique plus favorable de la TEP par rapport à la TEMP, donc c'était par rapport à la TEMP. Ici, on a un radionucléide qui arrive trois ans plus tard, et on peut se poser la question si ce radionucléide apporte un nouvel impact supplémentaire par rapport à la situation française actuelle ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ça.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ce qui ne semble pas être le cas.

M. le Pr COCHAT, Président.- On peut continuer, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, il y a 19 voix contre et 1 voix pour. Pour le SMR, 19 voix pour important, 1 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, 20 voix pour le niveau V.

Un chef de projet pour la HAS.- On peut adopter sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, donc pas d'ISP, important, V, adopté sur table.

Nous allons faire une pause, parce qu'il ne reste que des auditions, avec présence des laboratoires qui ne sont pas là, et c'est bien normal, sauf si les adjoints me suggéraient une autre activité, sinon, je propose que vous vous reconnectiez, parce que je ne serai plus là, à 15h10, un peu avant l'arrivée des laboratoires. Thierno, Alex, vous êtes d'accord ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, c'est parti.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, je vous quitte, terminez bien votre CT, bon courage pour les auditions et à bientôt.

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