



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2007

DaTSCAN 74 MBq/ml, solution injectable
B/1 – CIP 375 482-8

GE HEALTHCARE SA

Ioflupane [¹²³I]
Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

DaTSCAN ne doit être utilisé que chez des patients adressés par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et du suivi des patients ayant des mouvements anormaux et/ou atteints de démence. Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par du personnel qualifié, possédant les autorisations gouvernementales requises pour l'utilisation et la manipulation des radioéléments dans des locaux spécialement équipés et habilités.

Date de l'AMM : 27 juillet 2000 (AMM centralisée)
28 juillet 2006 (Extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'indication « pour aider au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer ». DaTSCAN ne permet pas la différenciation entre démence à corps de Lewy et démence parkinsonienne.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

loflupane [¹²³I] 74 MBq/ml à la date et à l'heure de calibration (0,07 - 0,13 µg/ml d'ioflupane)

1.2. Originalité

DaTSCAN est le seul neurotraceur radiomarqué autorisé permettant de visualiser et d'étudier « *in vivo* » la fonction dopaminergique pré-synaptique en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (TEMP).

1.3. Indications thérapeutiques

DaTSCAN est indiqué dans la détection d'une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum :

- Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens liés à la maladie idiopathique de Parkinson, à l'atrophie multisystématisée ou à la paralysie supranucléaire progressive.

DaTSCAN ne permet pas la différenciation entre maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée et paralysie supranucléaire progressive.

- **Pour aider au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer.**

DaTSCAN ne permet pas la différenciation entre démence à corps de Lewy et démence parkinsonienne.

1.4. Posologie

DaTSCAN, présenté sous forme d'une solution alcoolique à 5 % (v/v) pour injection par voie intraveineuse, doit être utilisé non dilué. L'efficacité clinique a été démontrée pour des activités comprises entre 111 et 185 MBq. Ne pas dépasser 185 MBq et ne pas utiliser une activité inférieure à 110 MBq.

Afin d'éviter une possible sensation douloureuse au point d'injection, l'administration intraveineuse sera effectuée lentement (durée d'injection au moins 15 à 20 secondes) dans une veine du bras.

Avant administration, le patient doit suivre un traitement bloquant la fixation de l'iode par la glande thyroïde afin de réduire la fixation de l'iode radioactif. Cela peut, par exemple, être effectué par l'administration orale d'environ 120 mg d'iodure de potassium, 1 à 4 heures avant et à nouveau 12 à 24 heures après l'injection de DaTSCAN.

L'acquisition des images en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (TEMP) doit se faire entre trois et six heures après l'injection, à l'aide d'une gammacamera munie d'un collimateur haute résolution calibrée en utilisant le pic d'absorption totale de 159 keV avec une fenêtre d'énergie de ± 10%. Si possible, au moins 120 projections sur 360° doivent être effectuées. Pour les collimateurs haute résolution, le rayon de rotation doit être constant et aussi petit que possible (11 - 15 cm). Selon des études effectuées sur fantôme striatal, dans les systèmes couramment utilisés, l'image est optimisée lorsque la taille de la matrice et le zoom sont sélectionnés pour obtenir une taille de pixel de 3,5 - 4,5 mm. Un minimum de 500 000 coups devrait être recueilli pour l'obtention d'images optimales. Les images normales

sont caractérisées par deux aires symétriques en forme de croissant d'égale intensité. Les images anormales sont soit asymétriques, soit d'aspect symétrique mais d'intensité inégale avec ou sans perte de la forme en croissant.

DaTSCAN ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

| | | |
|----|---|--|
| V | : | Divers |
| 09 | : | Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique |
| A | : | Système nerveux central |
| B | : | Dérivés de l'iode 123 |
| 03 | : | [¹²³ I] Iofluopane |

2.2. Médicaments de même classe pharmacologique

Aucun médicament n'est indiqué dans le diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer.

2.3. Médicaments à même visée diagnostique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été déposées par le laboratoire.

- Deux études^{1,2} ayant permis d'apporter la « preuve du concept » pour l'utilisation de DaTSCAN en imagerie dans cette indication,
- Une étude (étude PDT 301) ouverte de phase III ayant comparé chez 288 sujets atteints de démence, les images obtenues avec DaTSCAN au diagnostic clinique de médecins ayant l'expérience du diagnostic et de la prise en charge des démences.

NB : Les études ayant permis d'apporter la preuve du concept ne peuvent être retenues par la Commission de la Transparence en raison de leurs limites méthodologiques.

3.1. Efficacité

L'étude PDT 301 de phase III non contrôlée a évalué l'efficacité diagnostique (sensibilité, spécificité) de DaTSCAN chez des sujets ayant une démence à corps de Lewy (DLB) (n=144), chez des sujets ayant une maladie d'Alzheimer (AD) (n=124) et chez des sujets ayant une démence vasculaire (n=9) ou autre (n=11).

¹ O'Brien J. Dopamine transporter loss visualised with FP-CIT SPECT in Dementia with Lewy bodies. Archives of Neurology 2004;61:919-925

² Walker Z. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:134-140

Les démences parkinsoniennes ont été exclues (démences apparues un an après le diagnostic de maladie de Parkinson).

La catégorisation clinique de chaque groupe de démence a été fondée sur une évaluation clinique et neuropsychiatrique en utilisant un panel de consensus de trois cliniciens. Cette méthode a été validée par rapport au « gold standard » diagnostique basé sur la neuropathologie (autopsie)³.

Des données complémentaires de suivi des patients à 12 mois permettant de confirmer le diagnostic ont été demandées par l'EMEA. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

Le diagnostic clinique de consensus et l'analyse des images au DaTSCAN ont été réalisés de façon indépendante en aveugle.

L'absence d'anomalies vasculaires dans le ganglion basal a été recherchée et confirmée par IRM ou Scanner CT.

Les critères de consensus internationaux suivants ont été utilisés pour les démences :

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder – 4^{ème} édition (DSM-IV).
- ICC for probable and possible DLB pour la démence à corps de Lewy.
- NINCDS-ASRDA pour la maladie d'Alzheimer.
- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) pour les démences vasculaires.

Le critère principal de l'étude a été la détermination des performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) de DaTSCAN pour différencier une DLB probable d'une démence sans corps de Lewy.

L'exactitude et le taux de concordance entre les lecteurs ont été étudiés comme critères secondaires.

Résultats : Etat des patients (diagnostic clinique évalué par le consensus de trois cliniciens) ;

| N | Diagnostic clinique | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---------------------|------|--------------|------|-------------|------|-------------|------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-------|-----|
| | DLB | | | | Non DLB | | | | | | | | | |
| | DLB probable | | DLB possible | | AD probable | | AD possible | | Démence vasculaire probable | | Démence vasculaire possible | | Autre | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 288 | 88 | 30.6 | 56 | 19.4 | 90 | 31.3 | 34 | 11.8 | 1 | 0.3 | 8 | 2.8 | 11 | 3.8 |

232 sujets ayant un diagnostic DLB probable ou une démence sans corps de Lewy ont été inclus dans l'analyse. Les 56 sujets ayant un diagnostic DLB possible ont été exclus de l'analyse.

Les résultats principaux sont présentés dans le tableau suivant :

| | Lecteur | Valeur (%) | IC 95% | p |
|--------------------|---------|------------|---------------|----|
| Sensibilité | A | 77.8 | [67.2 ; 86.3] | S |
| | B | 75.0 | [64.1 ; 84.0] | NS |
| | C | 80.2 | [69.9 ; 88.3] | S |
| Spécificité | A | 91.4 | [85.4 ; 95.5] | S |
| | B | 88.6 | [82.1 ; 93.3] | S |
| | C | 91.3 | [85.3 ; 95.4] | S |

Le seuil de signification statistique était atteint avec une sensibilité d'au moins 65% et une spécificité d'au moins 73%.

³ McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology. 2000;54:1050-8.

Les valeurs de la sensibilité de DaTSCAN pour le diagnostic d'une DLB probable ont été comprises entre 75,0 % et 80,2 %, et celles de la spécificité entre 88,6 % à 91,4 %.
Le taux d'exactitude a été compris entre 83,6 % et 87,2 %.
Le taux de concordance entre les lecteurs a été compris entre 0,82 et 0,91.

Les analyses ayant comparé des patients avec une DLB possible ou probable à des patients atteints de démence sans corps de Lewy ont montré des valeurs allant de 75,0 % à 80,2 % pour la sensibilité de DaTSCAN et de 81,3 % à 83,9 % pour la spécificité, lorsque les patients présentant une DLB possible ont été inclus comme patients non DLB.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

DaTSCAN est commercialisé depuis 2001. Aucune effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets indésirables les plus fréquemment observés après l'administration de DaTSCAN ont été une augmentation de l'appétit, des céphalées, des paresthésies et des vertiges.

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis. L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'expérience montre que, pour ce qui est des examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

3.3. Conclusion

Un essai de phase III a étudié, chez 232 sujets atteints de démences, les résultats d'une évaluation visuelle indépendante en aveugle des images DaTSCAN par rapport au diagnostic clinique de médecins ayant l'expérience du diagnostic et de la prise en charge des démences. Les valeurs de la sensibilité de DaTSCAN pour différencier une DLB probable d'une démence sans corps de Lewy ont été comprises entre 75,0 % et 80,2 %, avec une spécificité de 88,6 % à 91,4 %.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les démences à corps de Lewy et de type Alzheimer sont des affections graves. Elles représentent la cause principale de dépendance et d'entrée en institution du sujet âgé. La maladie entraîne une diminution de l'espérance de vie qui s'accroît avec l'âge des personnes atteintes, la durée de survie moyenne est estimée à cinq ans à partir de l'établissement du diagnostic.

Ce produit est à visée diagnostique.

Le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables est important.

L'examen au DaTSCAN est un élément complémentaire à l'examen clinique permettant d'aider au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et une démence de type Alzheimer.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la démence à corps de Lewy est important. Dans la sous-population des patients dont le diagnostic différentiel entre une DLB probable et la maladie d'Alzheimer n'a pu être déterminé par les critères cliniques principaux utilisés pour le diagnostic de la DLB, le fardeau est difficilement quantifiable.

L'amélioration de la précision diagnostique et de la prise en charge des démences constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu de DaTSCAN une amélioration de la précision du diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer et de la DLB probable. A ce titre, DaTSCAN peut participer à répondre au besoin de santé publique. Actuellement, l'un des principaux intérêts de cette amélioration est de permettre l'éviction des neuroleptiques comme traitement des troubles psychotiques chez les patients atteints de DLB, en raison d'effets indésirables sévères pouvant aller jusqu'à un syndrome neuroleptique malin. Un impact peut donc être attendu de la part de DaTSCAN sur la réduction de la morbi-mortalité. Cet impact sera toutefois limité car :

- les patients concernés par l'utilisation de ce neurotraceur sont vraisemblablement peu nombreux.

- la transposabilité des données expérimentales en situation réelle est liée à la disponibilité de la technique : DaTSCAN est un médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique, la disponibilité de cette technique est réservée aux services de médecine nucléaire.

En conséquence, un intérêt de santé publique au mieux faible peut être attendu de la part de DaTSCAN.

Le Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

DaTSCAN apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique comme aide au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

Le diagnostic de la DLB à la phase précoce repose sur un bilan clinique et neuropsychologique basé sur les critères de consensus internationaux.

L'utilisation de DaTSCAN permet la détection par scintigraphie d'une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum comme critère secondaire en faveur d'une démence à corps de Lewy probable chez les patients chez lesquels on évoque un diagnostic de démence de type Alzheimer⁴. La classification pathologique en trois niveaux (faible, intermédiaire et élevé) des démences à corps de Lewy établie en 1996 a été révisée en 2005⁵. Cette classification prenant en compte à la fois des critères anatomiques de distribution des corps de Lewy et les différents stades de la maladie d'Alzheimer est significativement corrélée avec le diagnostic *pre mortem* de DLB. Une chute de la fixation des transporteurs de la dopamine dans le ganglion basal est citée comme critère « secondaire » suggestif d'une DLB possible ou probable lorsqu'il est associé à un ou plusieurs des critères principaux ou à d'autres critères secondaires.

Critères de consensus révisés du diagnostic clinique de démence à corps de Lewy (d'après McKeith, 2005⁴)

1. Critères principaux (essentiels au diagnostic de DLB possible ou probable)

- déclin progressif des fonctions cognitives perturbant l'activité sociale ou professionnelle
- troubles de la mémoire persistants ou majeurs présents ou non au stade précoce mais confirmés avec l'évolution de la maladie
- déficit pouvant être notable des performances aux épreuves d'attention, aux tests des fonctions exécutives et tests visuo-spatiaux

2. Critères principaux essentiels (deux des signes principaux sont suffisants pour le diagnostic probable de DLB et un seul pour le diagnostic possible) :

- fonctions cognitives fluctuantes et importantes variations de l'attention et de la vigilance ;
- hallucinations visuelles récurrentes typiquement riches ;
- caractéristiques motrices spontanées du syndrome Parkinsonien

3. Critères secondaires suggestifs (un ou plusieurs de ces signes associés à un ou plusieurs critères principaux sont nécessaires pour le diagnostic probable de DLB et pour le diagnostic possible de DLB en absence de critères principaux. Ne permettent pas à eux seul le diagnostic probable de DLB.

- trouble du comportement en sommeil paradoxal, TCSP (sommeil à mouvements oculaires rapides Rapid Eye Movement sleep, REM) ;
- sensibilité aux neuroleptiques ;
- déficit dopaminergique au niveau du ganglion basal identifié par imagerie TEMP ou TEP

4. Critères associés en faveur du diagnostic de DLB

- chutes répétées et syncope ;
- perte de connaissance transitoire inexpliquée ;
- perte d'autonomie sévère ;
- hallucinations d'autres types
- délire systématisé ;
- dépression
- préservation relative des structures du lobe temporal median au scanner CT et à l'IRM
- déficit de perfusion général en imagerie TEMP/TEP avec réduction de l'activité occipitale
- scintigraphie myocardique à l'iobenguane anormale (fixation faible)
- prééminence de vagues lentes dans l'EEG avec une activité transitoire des lobes temporaux (vagues aigues transitoires)

⁴ Dementia : Supporting people with dementia and their carers in health and social care. *NICE clinical guideline n°42* (2006). Available from www.nice.org.uk/CG042

⁵ McKeith, Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium NEUROLOGY 65 December (2 of 2) 2005

5. *Diagnostic moins vraisemblable en présence :*

- d'accident vasculaire cérébral (AVC) avec déficit neurologique focal ou anomalies radiologiques cérébrales ;
 - d'arguments cliniques suggérant une autre affection
 - lorsque les symptômes Parkinsoniens apparaissent pour la première fois à un stade avancé de la démence.
-

Ainsi, bien qu'il n'existe actuellement pas de traitement curatif, un diagnostic précoce de démence à corps de Lewy doit être recherché pour permettre :

- une éviction des neuroleptiques (hypersensibilité accrue et risque plus important de syndrome malin des neuroleptiques),
- l'instauration progressive et contrôlée d'un traitement médicamenteux symptomatique (L-dopa, inhibiteurs de la cholinestérase),
- de fournir des informations plus précises aux aidants et aux soignants sur les particularités cliniques de la maladie,
- d'envisager une prise en charge pluridisciplinaire adaptée à la symptomatologie de la maladie, ralentir la perte d'autonomie et améliorer la qualité de vie des malades et de leurs proches.

4.4. Population cible

Les patients atteints de DLB doivent être identifiés avec précision car leurs symptômes, déficits ou incapacités fonctionnelles, sont spécifiques et différent de ceux des autres syndromes démentiels courants comme la maladie d'Alzheimer, le déficit vasculaire cognitif ou la démence frontotemporale.

En France, la prévalence des démences est de 860 000 patients. L'incidence est de 250 000 patients dont les deux tiers ont une maladie d'Alzheimer⁶. La démence à corps de Lewy représente la deuxième cause la plus fréquente des démences neurodégénératives chez les sujets âgés. Elle représente 20 à 34% des cas de démences autopsiées soit 172 000 à 292 000 patients.

La population cible de DaTSCAN correspond aux patients dont le diagnostic différentiel n'a pu être déterminé par les critères cliniques principaux utilisés pour le diagnostic de la DLB. Selon les experts, cette population serait de l'ordre de 10 000 patients. Cependant, la disponibilité de cette technique est réservée aux services de médecine nucléaire. Il est probable que le recours à cet examen ne concerne que **2 000 à 3 000 patients** par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

⁶ Etude épidémiologique de cohorte Paquid