

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 novembre 2013  
a fait l'objet d'une audition le 18 décembre 2013*

### AMYVID 800 MBq/ml, solution injectable

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 585 065 4 3)

Flacon de 15 ml (CIP : 34009 585 066 0 4)

### AMYVID 1 900 MBq/ml, solution injectable

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 585 067 7 2)

Flacon de 15 ml (CIP : 34009 585 068 3 3)

Laboratoire LILLY

DCI	florbétapir
Code ATC (2012)	V09AX05 (Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique du système nerveux central)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.</p> <p>AMYVID est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles de <math>\beta</math>-amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive. AMYVID doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.</p> <p>Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, voir les rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques »</p>

<b>SMR</b>	<b>Insuffisant</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>La Commission estime que l'imagerie TEP après administration d'AMYVID (florbétapir 18F) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 14 janvier 2013 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2012 V Divers V09 Radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09A Système Nerveux Central V09AX Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique du Système Nerveux Central V09AX05 Florbétapir

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription d'AMYVID, solution injectable, dont le principe actif est le florbétapir, médicament réservé à l'usage hospitalier, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le florbétapir <sup>18</sup>F se fixe, avec une haute affinité et une haute spécificité, à la protéine β-amyloïde. L'accumulation de cette protéine dans des agrégats appelés plaques β-amyloïdes à l'extérieur des neurones représente l'une des deux caractéristiques pathologiques essentielles de la maladie d'Alzheimer. Le marquage du florbétapir avec le fluor-18 (<sup>18</sup>F) permet l'imagerie des plaques séniles par Tomographie par Emission de Positons (TEP).

AMYVID s'administre par voie intraveineuse.

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

AMYVID est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles de β-amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive. AMYVID doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.

Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, voir les rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Un examen d'imagerie TEP avec le florbétapir ( $^{18}\text{F}$ ) doit être demandé par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge clinique des maladies neurodégénératives.

Les images obtenues avec AMYVID ne doivent être interprétées que par des médecins nucléaires formés dans l'interprétation des images TEP avec le florbétapir ( $^{18}\text{F}$ ). Un examen récent de tomodensitométrie (TDM) ou d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du patient est recommandé afin d'obtenir une image de fusion TEP-TDM ou TEP-IRM dans les cas où la localisation de la substance grise ou de la limite substance grise/substance blanche est incertaine sur l'examen TEP.

### **Posologie**

L'activité recommandée pour un adulte de 70 kg est de 370 MBq de florbétapir ( $^{18}\text{F}$ ). Le volume de l'injection ne doit pas être inférieur à 1 ml ni dépasser 10 ml.

#### *Populations particulières*

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée sur la base de l'âge.

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

Il convient d'évaluer attentivement l'activité à administrer car la dose effective reçue peut être plus élevée chez ces patients.

Il n'a pas été conduit d'études exhaustives de détermination et d'ajustement de doses avec le médicament sur des populations normales et particulières. Les caractéristiques pharmacocinétiques du florbétapir ( $^{18}\text{F}$ ) chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été décrites.

[...]

### **Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

Utilisation multidose.

L'activité du florbétapir ( $^{18}\text{F}$ ) doit être mesurée à l'aide d'un activimètre (calibreur de dose) immédiatement avant l'injection.

La dose est administrée en bolus par injection intraveineuse, suivie d'un rinçage avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour garantir l'administration complète de la dose.

L'injection D'AMYVID par un cathéter intraveineux court (d'une longueur d'environ 4 cm ou moins) minimise le potentiel d'adsorption de la substance active sur le cathéter.

L'injection du florbétapir ( $^{18}\text{F}$ ) doit être intraveineuse afin d'éviter l'irradiation due à l'extravasation locale ainsi que des artefacts d'imagerie.

#### Acquisition des images

L'acquisition de l'image TEP doit démarrer environ 30 à 50 minutes après l'injection intraveineuse d'AMYVID et doit durer 10 minutes. Les patients doivent être allongés sur le dos, la tête positionnée afin que le cerveau, y compris le cervelet, soient au centre du champ de vue de la caméra. Il est parfois nécessaire de limiter les mouvements de la tête à l'aide de bandes de contention adhésives ou de tout autre moyen de contention souple pour la tête. La reconstruction doit inclure une correction de l'atténuation ce qui permet d'obtenir une taille de pixels comprise entre 2,0 et 3,0 mm pour les images axiales. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

En 2010, en France, le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer et d'autres démences a été estimé, après extrapolation de données issues d'études françaises et européennes, entre 750 000 et 1 000 000, selon les hypothèses, avec des projections entre 1,29 et 1,40 million de personnes en 2030<sup>1</sup>. La maladie d'Alzheimer représente au moins les deux tiers des syndromes démentiels, les autres étiologies fréquentes sont la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence compliquant la maladie de Parkinson, la dégénérescence lobaire fronto-temporale<sup>2</sup>.

Dans plus de 90% des cas, les patients sont touchés par la forme tardive ou « sporadique » de la maladie d'Alzheimer, qui survient généralement après 65 ans<sup>3</sup> et qui se manifeste principalement par un syndrome amnésique, inaugural et prédominant. Dans 6 à 7% des cas, il s'agit d'une forme à début précoce de la maladie d'Alzheimer, débutant avant 65 ans. Cette forme présente une forte composante héréditaire (10% versus moins de 2% pour les formes à début tardif)<sup>4</sup>.

La maladie d'Alzheimer est définie par l'association d'un syndrome démentiel à la présence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique post mortem du cortex cérébral. Les deux caractéristiques histologiques essentielles sont l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde dans des agrégats appelés plaques  $\beta$ -amyloïdes à l'extérieur des neurones (pathologie A $\beta$ ) et la formation, à l'intérieur des neurones, d'enchevêtrements de paires de filaments hélicoïdaux d'une forme phosphorylée de la protéine tau ou « dégénérescence neurofibrillaire » (pathologie Tau). La dégénérescence neurofibrillaire n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et a été trouvée dans presque toutes les pathologies du cerveau, ainsi que chez des sujets âgés sains, néanmoins, leur densité et leur localisation anatomiques sont des paramètres importants dans la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer<sup>5</sup>. Les plaques  $\beta$ -amyloïdes peuvent être classées en 2 groupes : « diffuses » et « neuritiques » (ou « séniles »).

L'hypothèse de la « cascade amyloïde », selon laquelle l'accumulation de fibrilles amyloïdes conduit à la démence, selon une séquence d'événements encore discutée, domine actuellement.

La maladie d'Alzheimer commence bien avant le stade démentiel par l'apparition de troubles cognitifs diversement associés et éventuellement de troubles du comportement ou de la personnalité. L'évolution se fait sur plusieurs années avec l'apparition d'une dépendance progressive avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, alimentation, déplacement) et sur l'entourage.

Le diagnostic précoce, avant la phase démentielle, vise à optimiser la prise en charge et à limiter la perte d'autonomie. Des traitements non médicamenteux (intervention de type psychosocial/psychoéducation, formation du personnel soignant en institution, programmes d'activité physique, stimulation/entraînement cognitif du patient) visent à lutter contre le déclin cognitif. Les médicaments disponibles ont une action purement symptomatique et ne modifient pas l'évolution de la maladie.

L'évaluation initiale comprend un entretien, un examen clinique, une évaluation fonctionnelle, une évaluation cognitive globale standardisée à l'aide du Mini mental state examination (MMSE).

En présence d'un trouble cognitif avéré de découverte récente, une IRM (ou tomodensitométrie) cérébrale systématique est recommandée. Après cette première évaluation, si, en dépit de la

---

<sup>1</sup> Institut de Veille Sanitaire. Duport N. et al. Maladie d'Alzheimer et démences apparentées : taux d'ALD, de patients hospitalisés et de mortalité en France métropolitaine, 2007 et 2010. BEH 30, 10 septembre 2013 :361-368.

<sup>2</sup> HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.

<sup>3</sup> Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 2003;348:1356-64.

<sup>4</sup> Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet 1999;65:664-70.

<sup>5</sup> Nelson PT, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol 2012;71:362-81.

plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE et des tests brefs de repérage, les activités de la vie quotidienne évaluées par l'échelle IADL et le contexte clinique (absence de troubles de l'humeur et du comportement) sont normaux, une évaluation cognitive comparative peut être proposée au patient, dans le cadre d'un suivi, 6 à 12 mois plus tard.

Dans des cas difficiles ou atypiques, des examens paracliniques peuvent être proposés par les équipes spécialisées. Ils comprennent le dosage dans le LCR des protéines A $\beta$ 42 et des protéines TAU (totales et phosphorylées), l'analyse standard du LCR (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines), l'imagerie par TEMP (voire une TEP), le DATscan®.

Le diagnostic de certitude étant anatomo-pathologique ; du vivant de la personne le diagnostic ne peut être que probabiliste. Les plaques  $\beta$ -amyloïdes « neuritiques », davantage susceptibles d'être associées à des troubles cognitifs que les plaques « diffuses » (retrouvées dans le cerveau des personnes âgées sans troubles cognitifs et non associées à une perte synaptique<sup>6</sup>) sont un des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer<sup>5</sup>. Actuellement les critères anatomo-pathologiques de la maladie d'Alzheimer sont ceux du NIA-RI<sup>7</sup>, qui regroupent ceux du Consortium to Establish A Registry for AD (CERAD)<sup>8,9</sup> (fondés sur la densité des plaques neuritiques) et ceux de Braak et Braak (fondés sur l'importance des dégénérescences neurofibrillaires)<sup>6</sup>.

L'intérêt d'un nouvel examen diagnostique de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences est à mettre en perspective avec les modalités thérapeutiques, médicamenteuses ou non, actuellement très limitées.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles  $\beta$ -amyloïdes dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.

### 06.2 Autres technologies de santé

Dans les cas difficiles ou atypiques de suspicion d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, certains examens paracliniques peuvent être proposés<sup>10</sup> :

- Le dosage dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales, TAU phosphorylées et A $\beta$ 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

- Une analyse standard du liquide céphalo-rachidien (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines) est recommandée chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou

---

<sup>6</sup> Serrano-Pozo A, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2011 (September); 1:a006189

<sup>7</sup> National Institute of Aging and the Reagan Institute

<sup>8</sup> Mirra SS, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology 1991;41:479-86.

<sup>9</sup> Mirra SS. The CERAD neuropathology protocol and consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease: A commentary. Neurobiol Aging 1997;18:S91Y94

<sup>10</sup> HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.

rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob).

- Une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), voire une tomographie par émission de position (TEP), peut être réalisée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale. Une scintigraphie cérébrale avec l'ioflupane [<sup>123</sup>I] (DATscan®) peut être envisagé s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy.

## ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.**

Divers examens sont préconisés en cas de doute diagnostique tels que :

- **Le dosage dans le LCR des protéines Aβ42 et des protéines TAU,**
- **Une analyse standard du LCR (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines),**
- **Une imagerie par TEMP, voire une TEP,**
- **Un DATscan®.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Autorisation de mise sur le marché à l'étranger :

Pays	AMM	
	Date	Indications et condition(s) particulières
Etats-Unis	Avril 2012	<p>“AMYVID is a radioactive diagnostic agent for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the brain to estimate <math>\beta</math>-amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer’s Disease (AD) and other causes of cognitive decline. A negative AMYVID scan indicates sparse to no neuritic plaques and is inconsistent with a neuropathological diagnosis of AD at the time of image acquisition; a negative scan result reduces the likelihood that a patient’s cognitive impairment is due to AD. A positive AMYVID scan indicates moderate to frequent amyloid neuritic plaques; neuropathological examination has shown this amount of amyloid neuritic plaque is present in patients with AD, but may also be present in patients with other types of neurologic conditions as well as older people with normal cognition. AMYVID is an adjunct to other diagnostic evaluations.</p> <p>Limitations of Use:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– A positive AMYVID scan does not establish a diagnosis of AD or other cognitive disorder.</li> <li>– Safety and effectiveness of AMYVID have not been established for: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Predicting development of dementia or other neurologic condition;</li> <li>○ Monitoring responses to therapies.”</li> </ul> </li> </ul>

Prise en charge à l'étranger :

Pays	Oui/Non/Evaluation en cours
Etats-Unis	Décision du CMS (Center for Medicare & Medicaid Services) en date du 27 septembre 2013 <sup>11</sup> : l'imagerie TEP bêta-amyloïde n'est pas couverte par le “§1862 (a)(1)(A) of the Social Security Act (« The Act ») ». Une imagerie TEP A $\beta$ par patient inclus dans des essais cliniques répondant à certains critères précisés dans la décision est prise en charge dans le cadre du “§1862(a)(1)(E) of the Act ».
Allemagne	Non. Pour des raisons liées aux sites de production, la production ne sera pas établie avant 2015
Espagne	Oui (Décision du 12 décembre 2013) : remboursement de AMYVID 800 MBq/mL (flacon de 15 mL) et AMYVID 1 900 MBq/mL (flacon de 15 mL) dans les indications de l'AMM.
Italie	Demande faite auprès de l'AIFA en juin 2013
Royaume Uni	<p>Pas de revue du NICE prévue. Le NHS envisage de prendre en charge l'imagerie TEP Florbétapir<sup>12</sup>.</p> <p>Recommandations de l'ARSAC<sup>13</sup> : « <i>Use in highly selected patients with cognitive impairment where i) Alzheimers dementia (AD) is a possible diagnosis but this remains uncertain after comprehensive evaluation by a dementia expert and conventional imaging work-up and ii) where knowledge of the presence or absence of amyloid is expected to increase diagnostic certainty and influence patient management.</i>”</p>

<sup>11</sup> The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Decision Memo for Beta Amyloid Positron Emission Tomography in Dementia and Neurodegenerative Disease (CAG-00431N). September 27, 2013.

<sup>12</sup> NHS OKs PET imaging to rule out Alzheimer's. December 18, 2013. by Loren Bonner , DOTmed News Online Editor. <http://www.dotmed.com/news/story/22665/>

<sup>13</sup> ARSAC Newsletter. Issue 9. October 2013.

<http://www.arsac.org.uk/newsletter/documents/ARSACNewsletterOct2013.pdf>



## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation des performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, précision, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN)) et de la corrélation entre la charge amyloïde observée par l'imagerie TEP-florbétapir et la charge amyloïde corticale observée à l'autopsie repose sur 2 études cliniques de phase III:

- **Une étude (A07)<sup>14</sup>** ouverte, prospective a inclus 226 sujets répartis en une **cohorte « autopsie »** de 152 sujets en fin de vie (soit une espérance de vie  $\leq$  6 mois) ayant consenti à une autopsie, avec des statuts cognitifs différents (cognition normale, cognition modérée, maladie d'Alzheimer et autres démences), et une **cohorte « spécificité »** de 74 sujets jeunes sans troubles cognitifs et neurologiques et n'ayant pas de facteurs de risque connus de la maladie d'Alzheimer, pour lesquels l'absence de plaques amyloïdes a été présumée. L'analyse principale d'efficacité a porté sur 29 patients de la cohorte « autopsie » et 47 patients de la cohorte « spécificité ».
- **Une étude (A16)<sup>15</sup>** ouverte, **d'extension de l'étude A07**, a permis d'inclure des sujets additionnels décédés dans les 12 mois dans la cohorte « autopsie ». L'analyse principale d'efficacité a porté sur 59 patients de la cohorte « autopsie ».

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'études support :

- une étude de phase II (A05) dont l'objectif principal était de générer des images TEP-florbétapir utilisées dans différentes études (A13, A11, A09 et PT01), dont les résultats ne sont pas présentés dans le présent avis.
- une étude (A11) prospective, longitudinale, en groupes parallèles, dont l'objectif visait à déterminer si la mise en évidence des dépôts amyloïdes par l'imagerie TEP-florbétapir permettait de prédire la progression du déclin cognitif au cours des 36 mois suivant l'imagerie. L'AMM du florbétapir n'incluant pas la prédiction de la progression du déclin cognitif, ses résultats n'ont pas été pris en compte pour le présent avis.
- **une étude (A13) rétrospective** sur 44 cas avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'imagerie TEP-florbétapir sur l'établissement du diagnostic de patients ayant un déficit cognitif léger (MCI) et atteints de la maladie d'Alzheimer.
- **une étude FAIR-AD<sup>16</sup>** menée conjointement sur 3 centres en France avait pour objectif de tester la faisabilité de l'utilisation de l'imagerie TEP-florbétapir dans un contexte clinique de routine, afin de différencier des patients avec une maladie d'Alzheimer légère à modérée et des patients MCI de sujets contrôles sains.

Le laboratoire a également procédé à une revue systématique de la littérature et une méta-analyse de la performance des différents outils diagnostiques de la maladie d'Alzheimer.

Le dossier du laboratoire comportait de plus les résultats de 3 études, non présentés dans le présent avis car de faible puissance et non comparatives, portant sur la mise en place de programmes de formation des médecins nucléaires:

- Deux études correspondant à un programme de formation à la lecture et à l'interprétation binaire des images TEP-florbétapir ( $A\beta^+/A\beta^-$ ) en présentiel : l'une avec 9 médecins nucléaires en utilisant les images de 35 patients de la cohorte autopsie de l'étude A07 (étude A08) ; l'autre avec 7 médecins nucléaires en utilisant les images de 40 patients d'une étude de phase II (A05) (25 diagnostiqués « MCI » et 15 diagnostiqués « maladie d'Alzheimer ») sélectionnées de manière aléatoire (étude A09) ;
- une étude correspondant à un programme de formation en ligne de 5 médecins nucléaires à la lecture et à l'interprétation binaire des images TEP-florbétapir dans un contexte de pratique

<sup>14</sup> Clark CM et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA 2011;305:275-83.

<sup>15</sup> Clark CM et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. Lancet Neurol 2012;11:669-78.

<sup>16</sup> Camus V et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:621-31.

clinique, en utilisant 151 images (les images de 92 patients de l'étude de phase II (A05) et de 59 patients de la « cohorte autopsie » de l'étude A07) (étude PT01).

## 08.1 Efficacité diagnostique

### 8.1.1 Etude, ouverte, prospective de phase III (A07)

<b>Objectif principal de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer la performance de l'imagerie TEP-florbétapir pour détecter les plaques <math>\beta</math>-amyloïdes, en comparant la mesure de la charge amyloïde observée par l'imagerie TEP-florbétapir et le niveau réel de charge amyloïde déterminé à l'autopsie (cohorte « autopsie »).</li> <li>- Evaluer la spécificité de l'imagerie TEP-florbétapir pour identifier l'absence de plaques amyloïdes dans un groupe de jeunes volontaires sains (sujets sans trouble cognitif ou neurologique) (cohorte « spécificité »).</li> </ul>
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, ouverte, prospective, ayant évalué la corrélation entre l'imagerie TEP-florbétapir (lecture en aveugle de toute information clinique) et la présence de plaques amyloïdes, évaluée par immunohistochimie à l'autopsie.
<b>Critères d'inclusion principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cohorte « autopsie »</b> : hommes ou femmes, <math>\geq 18</math> ans, ayant une espérance de vie projetée <math>\leq 6</math> mois et ayant consenti à donner leur cerveau. Un effort a été réalisé afin d'inclure des sujets avec des statuts cognitifs différents (cognition normale, cognition modérée, maladie d'Alzheimer et autres démences).</li> <li>- <b>Cohorte « spécificité »</b> : hommes et femmes âgés de 18 à 40 ans, sans trouble cognitif ou neurologique, n'ayant pas de facteurs de risque connus de la maladie d'Alzheimer, incluant les facteurs de risque génétiques connus tels que la présence de l'allèle ApoE <math>\epsilon 4</math> ..., ayant une performance normale pour l'âge au sous-score « Mémoire Logique I &amp; II » de l'échelle de mémoire de Wechsler<sup>17</sup> (histoire A).</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur cérébrale ou autre anomalie cérébrale focale majeure.</li> <li>- Traitement en soins intensifs ou palliatifs.</li> <li>- Participation à une étude expérimentale avec un agent ciblant les plaques amyloïdes et imagerie radiopharmaceutique ou procédure de traitement dans les 7 jours précédant la session d'imagerie prévue dans l'étude.</li> <li>- Perte structurelle focale majeure de matière cérébrale</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Un total de 226 sujets a été inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte « autopsie » : 152 sujets en fin de vie et ayant consenti à une autopsie.</li> <li>- Cohorte « spécificité » : 74 sujets sans trouble cognitif ou neurologique.</li> </ul> <p>Tous les sujets participant ont reçu 370 MBq (10 mCi) de florbétapir (<math>^{18}\text{F}</math>) par une administration IV en bolus.</p>
<b>Déroulement de l'étude</b>	
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Les images TEP-florbétapir ont été évaluées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Qualitativement</b> sur la cohorte « spécificité » : un groupe de 3 lecteurs, n'ayant pas accès aux informations d'ordre clinique, a classifié les images selon qu'elles étaient positives pour les plaques <math>\beta</math>-amyloïdes (<math>A\beta+</math>) ou négatives (<math>A\beta-</math>). Afin de minimiser les biais, les images de la « cohorte spécificité » ont été mélangées de façon aléatoire avec 40 images positives sélectionnées dans la « cohorte autopsie » parmi celles ayant été notées comme positives selon une méthode semi-quantitative (soit un score de 2, 3 ou 4 à l'évaluation semi-quantitative). Le résultat majoritaire de la lecture qualitative a été le critère principal d'efficacité.</li> </ul>

<sup>17</sup> L'échelle de Wechsler (MEM-III – 2001) une échelle permettant d'évaluer la mémoire déclarative ainsi que la mémoire de travail comprenant 11 sous-tests, dont 5 optionnels. Elle permet de calculer un index de mémoire générale (coefficient mnésique), qui est un indicateur global du fonctionnement mnésique d'un sujet analogue au coefficient intellectuel (QI). Les 6 sous-tests obligatoires sont : *pour la mémoire verbale* : 1) mémoire logique I et II (I : rappel immédiat, II : rappel différé) qui consiste à rappeler librement deux histoires complexes ; 2) mots couplés I et II qui consiste à apprendre huit paires de mots ; *pour la mémoire visuelle* : 3) Reconnaissance de visages I et II qui est une tâche d'apprentissage puis de reconnaissance de visages inconnus ; 4) Scènes de famille I et II qui est une tâche de mémoire visuelle relationnelle constituée de quatre scénettes représentant les membres d'une famille dans différentes activités ; *pour la mémoire de travail* : 5) Séquence de lettres-chiffres ; 6) Empan visuo-spatial.

<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>- <b>Semi-quantitativement</b> sur la cohorte «autopsie» : 3 lecteurs indépendants préalablement formés et n'ayant pas accès à des informations d'ordre clinique ont noté le degré de captation du florbétapir dans la matière grise sur une échelle de 0 (pas de plaques) à 4 (haut niveau de dépôts <math>\beta</math>-amyloïdes) et le score médian des 3 lecteurs a été utilisé dans l'analyse principale de corrélation.)</p> <p>- <b>Quantitativement</b> (analyse informatisée semi-automatisée) : la captation du florbétapir dans 6 zones corticales du cerveau préalablement définies (précuneus, cortex frontal, cortex cingulaire antérieur, cortex cingulaire postérieur, cortex pariétal et temporal) a été mesurée quantitativement à l'aide des valeurs de fixation normalisées par rapport au cervelet (SUV). Les ratios des SUV moyennes corticales ont ensuite été calculés. Le critère d'efficacité principal relatif au SUVR a été la médiane des SUVRs des 6 régions corticales.</p> <p>L'analyse des autopsies a utilisé 2 méthodes :</p> <p>- <b>Immunohistochimie</b> pour l'analyse quantitative de la charge amyloïde à partir des sections de tissu cérébral préparées pour chacune des 6 régions corticales marquées avec un anticorps anti-amyloïde 4G8 du peptide <math>\beta</math>-amyloïde présent dans les plaques séniles diffuses.</p> <p>- <b>Densité des plaques amyloïdes.</b> Pour l'évaluation semi-quantitative de la charge amyloïde, les sections de tissu, provenant d'un lot de blocs issus des mêmes régions anatomiques, ont été colorées au nitrate d'argent (Bielschowky modifié). La moyenne du nombre de plaques amyloïdes a été calculée pour chaque section de tissu, puis pour chaque bloc, permettant d'obtenir la densité de plaques par région anatomique. Chaque comptage régional a été converti en une échelle semi-quantitative en utilisant l'algorithme du CERAD modifié.</p> <table border="1" data-bbox="392 842 1433 1099"> <thead> <tr> <th colspan="2">Score CERAD modifié avec comptage</th> </tr> <tr> <th>Nombre moyen par région</th> <th>Score CERAD semi-quantitatif par région</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;1</td> <td>0 (aucun)</td> </tr> <tr> <td>1 – 5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>6 – 19</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>20+</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Score CERAD modifié avec comptage		Nombre moyen par région	Score CERAD semi-quantitatif par région	<1	0 (aucun)	1 – 5	1	6 – 19	2	20+	3
Score CERAD modifié avec comptage													
Nombre moyen par région	Score CERAD semi-quantitatif par région												
<1	0 (aucun)												
1 – 5	1												
6 – 19	2												
20+	3												
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>En partant de l'hypothèse d'une corrélation de 0,55, un échantillon de 29 sujets avec une image TEP-florbétapir puis une autopsie a été jugé nécessaire pour détecter une corrélation positive significative entre l'évaluation semi-quantitative de la charge amyloïde (0-4) par une lecture indépendante des images TEP-florbétapir et la charge amyloïde évaluée par immunohistochimie quantitative à l'autopsie, avec une puissance de 90% (Spearman's Rank Order Correlation test, <math>p &lt; 0,05</math>, <math>p &gt; 0</math>).</p> <p>Pour l'analyse de spécificité, avec une spécificité attendue de 90%, un échantillon de 40 sujets a été jugé nécessaire pour obtenir un IC95% compris entre 80% et 98%.</p>												
<p><b>Analyse statistique</b></p>	<p>L'analyse principale de corrélation a pris en compte les 29 premiers sujets (excluant les 6 premiers sujets autopsiés ou sujets tests) avec une autopsie réalisée dans les 12 mois suivant l'imagerie TEP-florbétapir. Ces analyses ont dans un 2<sup>ème</sup> temps intégré les 6 sujets tests.</p> <p>L'hypothèse principale a été qu'une corrélation significativement positive serait observée entre la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir (médiane des 3 lecteurs) et l'évaluation quantitative de la charge amyloïde (IHC). Le coefficient de corrélation des rangs de Spearman a été déterminé ainsi que l'erreur standard asymptotique (ASE) et l'IC95% en utilisant la transformation <math>z'</math> de Fisher.</p> <p>Le test associé (test unilatéral, <math>p &gt; 0</math>) a été réalisé avec un risque <math>\alpha = 0,05</math> pour évaluer la corrélation significative.</p> <p>Pour l'analyse principale de spécificité, la population considérée a été la population de sujets contrôles sains non porteurs de l'allèle ApoE <math>\epsilon 4</math> (47 sujets).</p>												

## Résultats :

Les 226 sujets inclus ont été répartis en 2 cohortes :

- **Une cohorte « autopsie »** de 152 patients avec des statuts cognitifs différents (cognition normale, cognition modérée, maladie d'Alzheimer et autres démences) en fin de vie.

- **Une cohorte « spécificité »** de 74 sujets jeunes sans trouble cognitif ou neurologique pour lesquels l'absence de plaques amyloïdes a été présumée.

L'analyse principale de l'efficacité a porté sur :

- 29 patients de la cohorte « autopsie » (ne comportant pas les 6 premiers sujets tests analysés séparément pour finaliser la méthodologie) ;
- 47 sujets contrôles sains de la cohorte « spécificité » non porteurs de l'allèle ApoE ε4.

**Tableau 1 : populations d'analyse (Etude A07)**

Populations	Cohorte autopsie	Cohorte spécificité
Population pour l'analyse de la tolérance	152	74
Population pour l'analyse principale de l'efficacité	29	47
Population pour l'analyse de l'efficacité incluant les sujets tests / porteurs de l'allèle ApoE ε4	35*	74**

\*Incluant les 6 sujets tests

\*\*incluant les porteurs de l'allèle ApoE ε4

➤ **Caractéristiques des sujets inclus**

Les caractéristiques des sujets à l'inclusion figurent dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion (Etude A07)**

Caractéristiques	Cohorte autopsie		Cohorte spécificité	
	Patients avec des images analysables N=152	Patients autopsiés N=29	Sujets avec des images analysables N=74	Sujets non porteurs de l'allèle ε4 de l'ApoE N=47
Age				
Moyenne ± ET	78,1 ± 13,35	80,0 ± 13,19	26,6 ± 6,50	26,3 ± 7,17
Médiane	81,5	85,0	25,5	24,0
Intervalle	38-103	55-103	18-50	18-50
Sexe				
Masculin	71 (46,7%)	15 (51,7%)	48 (64,9%)	32 (68,1%)
Féminin	81 (53,3%)	14 (48,3%)	26 (35,1%)	15 (31,9%)
Diagnostic				
Maladie d'Alzheimer	56 (36,8%)	13 (44,8%)	0	0
MCI	25 (16,4%)	2 (6,9%)	0	0
Autres démences	21 (13,8%)	5 (17,2%)	0	0
Pas de trouble cognitif	50 (32,9%)	9 (31,0%)	74 (100,0%)	47 (100,0%)
MMSE				
N	115	21	74	47
Moyenne ± ET	21,2 ± 9,34	19,9 ± 9,96	29,7 ± 0,57	29,8 ± 0,40
Médiane	25,0	23,0	30,0	30,0
Intervalle	0-30	0-30	27-30	29-30
Echelle de mémoire de Wechsler – Rappel immédiat				
N	107	19	74	47
Moyenne ± ET	6,3 ± 5,03	5,9 ± 5,18	16,1 ± 3,34	16,3 ± 2,64
Médiane	6,0	6,0	16,0	16,0
Intervalle	0-19	0-17	6-23	12-22
Echelle de mémoire de Wechsler– Rappel différé				
N	107	19	74	47
Moyenne ± ET	5,1 ± 4,82	3,8 ± 4,50	15,4 ± 3,46	15,4 ± 2,84
Médiane	5,0	1,0	15,0	15,0
Intervalle	0-23	0-13	5-22	5-21
Intervalle entre l'imagerie TEP et le décès (mois)				
Moyenne ± ET	-	3,2 ± 2,57	-	-
Intervalle entre le décès et l'autopsie (heures)				
Moyenne ± ET	-	10,7 ± 7,95	-	-

L'âge moyen dans la « cohorte autopsie » était de 78,1 ans (38-103 ans), celui de la « cohorte spécificité » de 26,6 ans (18-50 ans).

Les 29 patients de la cohorte « autopsie » inclus dans l'analyse principale de l'efficacité se répartissaient en 13 patients (44,8%) avec un diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer, 9 patients (31,0%) sans troubles cognitifs ou démence, 2 patients (6,9%) avec des troubles cognitifs légers et 5 patients (17,2%) avec un autre type de démence.

La cohorte « autopsie » et la cohorte « spécificité » différaient notamment en terme de :

- Score MMSE<sup>18</sup> moyen : 21,2 (0-30) vs. 29,7 (27-30) ;
- Echelle clinique de mémoire de Wechsler : score de rappel immédiat moyen : 6,3 (0-19) vs. 16,1 (6-23) et score de rappel différé moyen : 5,1 (0-23) vs. 15,4 (5-22).

### ➤ Résultats sur les critères de jugement principaux

#### - Analyse de corrélation (« cohorte autopsie », n=29)

Une corrélation significativement positive a été observée entre la médiane des scores obtenus par la lecture semi-quantitative (0-4) des images TEP-florbétapir et la charge amyloïde corticale évaluée par immunohistochimie, avec un coefficient de corrélation  $\rho$  de Spearman statistiquement significatif de 0,78 ( $p < 0,0001$ , IC 95% : 0,58-0,89).

#### - Analyse de spécificité (« cohorte spécificité », n=47)

La totalité des 47 sujets contrôles sains non porteurs de l'allèle ApoE  $\epsilon 4$  a été considérée comme A $\beta$ - par la lecture visuelle binaire des images TEP-florbétapir (IC 95% : 91% - 100%), atteignant l'objectif principal d'au moins 90% des images TEP-florbétapir des sujets de la cohorte spécificité considérés comme A $\beta$ - par la lecture visuelle binaire.

Une analyse exploratoire sur la totalité des 74 sujets contrôles sains de la cohorte « spécificité » : montre un résultat similaire : 100% (74/74) (IC 95% : 94% - 100 %).

### ➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

#### - Analyse de corrélation entre la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir en aveugle et la mesure de la charge amyloïde par IHC au niveau des régions corticales

Des corrélations statistiquement significatives ont été observées entre la médiane des scores obtenus par la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir au niveau des 6 régions corticales prédéfinies et la charge amyloïde corticale évaluée par la méthode IHC au niveau de ces 6 régions : les coefficients de corrélation ont été compris entre 0,68 et 0,77 ( $p < 0,0001$ , IC 95% : 0,42-0,88)

#### - Concordance en termes de diagnostic

##### Cohorte « autopsie » (analyse exploratoire)

La concordance de diagnostic entre la référence standard neuropathologique et l'interprétation semi-quantitative (0-4) des images TEP-florbétapir a été évaluée chez les patients de la cohorte « autopsie ».

Pour 18 des 19 patients avec des critères pathologiques de la maladie d'Alzheimer (CERAD et NIA-Reagan), les images TEP-florbétapir ont été évaluées comme positive, par la méthode semi-quantitative, conduisant ainsi à une sensibilité de 95%. Par la méthode quantitative (SUVR), la sensibilité a été de 100%.

Les images des 16 patients avec des taux bas de  $\beta$ -amyloïdes à l'autopsie et sans critères pathologiques de la maladie d'Alzheimer (CERAD et NIA-Reagan) ont toutes été évaluées comme négatives, conduisant à une spécificité de 100% (méthodes semi-quantitative et quantitative).

<sup>18</sup> Le Mini Mental State Examination (MMSE ou MMS) est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives mis au point pour un dépistage rapide des déficits cognitifs. Le MMSE est composé d'une série de questions regroupées en 7 sous-tests et conçues de telle façon que les sujets normaux puissent aisément répondre à chaque question. Les questions portent sur: l'orientation dans le temps (5 points), l'orientation dans l'espace (5 points), le rappel immédiat de trois mots (3 points), l'attention (5 points), le rappel différé des trois mots (3 points), le langage (8 points) et les praxies constructives (1 point). Le score maximum est donc de 30 points.

Au total, les résultats de la lecture des images TEP-florbétapir, réalisée en aveugle, étaient en accord avec les résultats finaux des autopsies dans 34 cas sur 35 (précision de 97%). **La valeur prédictive négative (VPN) a été de 94% et la valeur prédictive positive (VPP) a été de 100%.**

L'analyse SUVR a montré une concordance de 100% avec le résultat des autopsies.

**Cohorte « spécificité »** : la totalité des sujets contrôles sains (n=47/47) a été considérée comme ayant un statut A $\beta$ - à l'imagerie TEP-florbétapir (analyse principale).

Une analyse secondaire incluant tous les sujets de la cohorte spécificité (y compris ceux porteurs de l'allèle ApoE  $\epsilon$ 4) a montré des résultats similaires.

Au total, 95% (38/40) des images positives (issues de la « cohorte autopsie » et notées de 2 à 4 selon la méthode semi-quantitative) ont été considérées comme positives par 3 lecteurs différents (Tableau 3). L'analyse SUVR (méthode quantitative) a montré des résultats similaires.

**Tableau 3 : Concordance en termes de diagnostic (Etude A07 – « Cohorte spécificité »)**

Résultats de l'imagerie TEP-florbétapir		Référence standard		VPP = 100% VPN = 96%
		Statut amyloïde présumé		
		Positif (cohorte autopsie) N=40*	Négatif (CS jeunes) N=47	
Méthode visuelle qualitative	Positif (A $\beta$ +)	38	0	Sensibilité = 95%    Spécificité = 100%    Précision = 98%
	Négatif (A $\beta$ -)	2	47	

\*Images positives mélangées avec les images négatives de la « cohorte spécificité » afin de minimiser les biais

### Concordance de lecture

#### - En termes de diagnostic

Les résultats de la concordance de lecture entre les différents lecteurs dans les cohortes « autopsie » et « spécificité » figurent dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Concordance de lecture (Etude A07)**

	N	Concordance observée	Kappa
<b>« Cohorte autopsie »</b>			
Lecteur 1 vs. Lecteur 2	29	91%	0,72
Lecteur 1 vs. Lecteur 3	29	95%	0,84
Lecteur 2 vs. Lecteur 3	29	91%	0,68
<b>« Cohorte spécificité »</b>			
Lecteur 4 vs. Lecteur 5	114	94%	0,86
Lecteur 4 vs. Lecteur 6	114	99%	0,98
Lecteur 5 vs. Lecteur 6	114	93%	0,84

#### - Performance en termes de lecture individuelle

La corrélation entre la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir et l'évaluation de la charge amyloïde par la méthode IHC quantitative (« cohorte autopsie ») a été montrée pour les 3 lecteurs (Tableau 5).

**Tableau 5 : Performance en termes de lecture individuelle (Etude A07 – « Cohorte autopsie »)**

	N	Corrélation entre la lecture semi-quantitative et l'IHC ρ de Spearman (IC 95%)	p
Lecteur 1	29	0,73 (0,49-0,86)	<0,0001
Lecteur 2	29	0,81 (0,64-0,91)	<0,0001
Lecteur 3	29	0,65 (0,37-0,82)	<0,0001

Chaque lecteur a atteint l'objectif fixé d'une spécificité d'au moins 90% (« cohorte spécificité ») (Tableau 6).

**Tableau 6 : Performance en termes de lecture individuelle (Etude A07 – « Cohorte spécificité »)**

	N	Spécificité % (IC 95%)
Lecteur 4	47	100 (90,6-100)
Lecteur 5	47	97,9 (87,3-99,9)
Lecteur 6	47	100 (90,6-100)

### Comparaison au diagnostic clinique (analyse exploratoire)

Le diagnostic clinique a été comparé au diagnostic neuropathologique réalisé au moment de l'autopsie.

Sur les 23 patients de la « cohorte autopsie » avec un diagnostic clinique de démence (maladie d'Alzheimer et autres démences), 3 patients (13%) avaient présenté un diagnostic clinique qui ne concordait pas avec le diagnostic neuropathologique :

- Un patient avec un diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer probable s'est révélé négatif pour la maladie d'Alzheimer à l'autopsie ;
- Deux patients avec un diagnostic clinique d'autres troubles démentiels (maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy) pour lesquels le diagnostic neuropathologique a conclu à une maladie d'Alzheimer.

### 8.1.2 Etude A16 d'extension de l'étude A07

<b>Objectif principal de l'étude</b>	Tester la relation entre la mesure de la charge amyloïde observée par l'imagerie TEP-florbétapir et la mesure de la charge amyloïde évaluée par histopathologie.
<b>Méthode</b>	- Déterminer la performance diagnostique (sensibilité et spécificité) d'une évaluation visuelle binaire, indépendante et en aveugle, de l'imagerie TEP-florbétapir (Aβ+ ou Aβ-) versus le diagnostic neuropathologique final réalisé à l'autopsie (diagnostic CERAD – maladie d'Alzheimer probable ou certaine) ; - Réévaluer (sur un nombre supérieur de cas) la corrélation entre la charge amyloïde observée par l'imagerie TEP-florbétapir mesurée par une méthode visuelle semi-quantitative et la charge amyloïde corticale observée à l'autopsie mesurée par immunohistochimie quantitative.
<b>Critères d'inclusion principaux</b>	Les sujets inclus répondaient aux critères d'inclusion de l'étude A07.
<b>Critère de jugement principal</b>	a) Evaluation des images TEP-florbétapir : - qualitativement (5 lecteurs formés à la lecture binaire en routine) ; - semi-quantitativement (3 lecteurs) ; - quantitativement (SUVR – analyse informatisée semi-automatisée). L'analyse des images a été centralisée dans un seul laboratoire.  b) Procédures d'autopsie et analyses selon 2 types d'évaluation : - Diagnostic neuropathologique (référence standard pour l'analyse de sensibilité et de spécificité) L'expert en neuropathologie a utilisé les sections de tissu des régions du cortex frontal, du cortex

	<p>temporal, du cortex pariétal pour faire un diagnostic en utilisant la densité des plaques neuritiques néo-corticales sur la base des recommandations du CERAD. L'algorithme du CERAD a été utilisé pour l'évaluation semi-quantitative de la densité des plaques neuritiques à partir des coupes, ainsi que pour le diagnostic neuropathologique.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Score CERAD modifié</th> </tr> <tr> <th>Nombre moyen par région</th> <th>Score CERAD semi-quantitatif par région</th> <th>Diagnostic CERAD modifié</th> <th>Diagnostic neuropathologique binaire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;1</td> <td>0 (aucun)</td> <td>Pas de MA</td> <td rowspan="2">Négatif</td> </tr> <tr> <td>1 – 5</td> <td>1 (rare)</td> <td>MA possible</td> </tr> <tr> <td>6 – 19</td> <td>2 (modéré)</td> <td>MA probable</td> <td rowspan="2">Positif</td> </tr> <tr> <td>20+</td> <td>3 (fréquent)</td> <td>MA confirmée</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Evaluation globale de la charge amyloïde La densité globale de plaques <math>\beta</math>-amyloïdes corticales mesurée par la méthode quantitative IHC a été le critère principal utilisé pour l'analyse de corrélation. La moyenne des résultats par région a été faite pour obtenir un score global.</p>	Score CERAD modifié				Nombre moyen par région	Score CERAD semi-quantitatif par région	Diagnostic CERAD modifié	Diagnostic neuropathologique binaire	<1	0 (aucun)	Pas de MA	Négatif	1 – 5	1 (rare)	MA possible	6 – 19	2 (modéré)	MA probable	Positif	20+	3 (fréquent)	MA confirmée
Score CERAD modifié																							
Nombre moyen par région	Score CERAD semi-quantitatif par région	Diagnostic CERAD modifié	Diagnostic neuropathologique binaire																				
<1	0 (aucun)	Pas de MA	Négatif																				
1 – 5	1 (rare)	MA possible																					
6 – 19	2 (modéré)	MA probable	Positif																				
20+	3 (fréquent)	MA confirmée																					
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Sur la base d'une hypothèse d'une sensibilité <math>\geq 80\%</math>, d'une estimation de 50 sujets autopsiés, dont 50% auraient un profil amyloïde positif, l'IC95% serait compris entre 64% et 96%, pour une sensibilité de 80%.</p>																						
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les mesures diagnostiques (sensibilité, spécificité) ont été fournies avec des intervalles de confiance IC 95% bilatéraux.</p> <p>Toutes les analyses de corrélation ont utilisé un test statistique unilatéral avec un risque <math>\alpha=0,05</math>.</p> <p>Deux analyses principales ont été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La sensibilité et la spécificité de la lecture qualitative des images TEP-florbétapir (score majoritaire parmi les 5 lecteurs) ont été mesurées chez tous les sujets pour lesquels une autopsie a été pratiquée dans les 24 mois ayant suivi l'imagerie TEP-florbétapir. Deux co-hypothèses ont été testées :</li> <li>- Hypothèse A : La sensibilité observée de l'imagerie TEP-florbétapir est <math>\geq 80\%</math>. En prenant l'hypothèse d'un total de 50 sujets pour lesquels une autopsie est réalisée et que 50% d'entre eux seraient considérés comme <math>A\beta+</math> (N=25 pour l'analyse de sensibilité), l'IC 95% pour une sensibilité observée de 80% serait compris entre 64% et 96%.</li> <li>- Hypothèse B : La spécificité de l'imagerie TEP-florbétapir est <math>\geq 80\%</math>. Sur une hypothèse d'un total de 50 sujets autopsiés et que 50% d'entre eux seraient considérés comme <math>A\beta-</math> (N=25 pour l'analyse de spécificité), l'IC 95% pour une spécificité observée de 80% serait compris entre 64% et 96%.</li> <li>- La corrélation entre la mesure de la charge amyloïde via l'imagerie TEP-florbétapir et les niveaux réellement observés à l'autopsie a été mesurée et l'hypothèse principale de l'étude A07 a été re-testée dans cette étude en y incluant les sujets de l'étude A07.</li> </ul>																						

## Résultats

A la fin de l'étude de l'étude A07, les autopsies de 35 patients décédés étaient disponibles sur un total de 152 patients inclus. Parmi les patients suivis pendant 12 mois supplémentaires, 24 ont été autopsiés. Ainsi, l'échantillon pour l'analyse principale dans l'étude A16 a été de 59 patients.

Une analyse secondaire a été réalisée chez tous les patients pour lesquels une autopsie était disponible dans les 12 mois ayant suivi la réalisation de l'imagerie TEP-florbétapir, soit 46 patients.



**Tableau 7 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion (Etude A16)**

Caractéristiques	Cohorte autopsie	
	Population pour l'analyse secondaire (≤ 12 mois) N=46	Population pour l'analyse principale (≤ 24 mois) N=59
Age		
Moyenne ± ET	79,0 ± 12,38	79,4 ± 12,64
Médiane	82,5	83,0
Intervalle	47-103	47-103
Sexe		
Masculin	25 (54,3%)	29 (49,2%)
Féminin	21 (45,7%)	30 (50,8%)
Diagnostic		
Maladie d'Alzheimer	20 (43,5%)	29 (49,2%)
MCI	4 (8,7%)	5 (8,5%)
Autres démences	11 (23,9%)	13 (22,0%)
Pas de trouble cognitif	11 (23,9%)	12 (20,3%)
MMSE		
N	30	36
Moyenne ± ET	17,2 ± 10,18	17,3 ± 9,71
Médiane	18,5	17,5
Intervalle	0-30	0-30
Echelle clinique de mémoire de Wechsler-Rappel immédiat		
N	27	31
Moyenne ± ET	5,0 ± 5,16	5,0 ± 4,88
Médiane	5,0	5,0
Intervalle	0-17	0-17
Echelle clinique de mémoire de Wechsler - Rappel différé		
N	27	31
Moyenne ± ET	3,6 ± 4,58	3,6 ± 4,35
Médiane	0	1,0
Intervalle	0-14	0-14
Intervalle entre l'imagerie TEP et le décès (mois)		
Moyenne ± ET	3,8 ± 3,03	6,6 ± 5,99
Médiane	3,5	4,0
Intervalle	0-11	0-22
Intervalle entre le décès et l'autopsie (heures)		
Moyenne ± ET	10,6 ± 7,4	10,1 ± 7,0

### **Sensibilité et spécificité de l'imagerie TEP-florbétapir évaluée par une méthode visuelle qualitative comparée au diagnostic CERAD modifié posé par un neuropathologiste**

Parmi les 59 patients, 30 (51%) avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine, 9 (15%) une maladie d'Alzheimer probable, 5 (8%) une maladie d'Alzheimer possible et 15 (25%) pas de maladie d'Alzheimer, selon le diagnostic CERAD.

Les résultats pour la détection d'une maladie d'Alzheimer probable ou certaine dans cette population mettent en évidence (Tableau 8) :

- une sensibilité de 92% (IC 95% : 78-98%),
- une spécificité de 100% (IC 95% : 80-100%),
- une précision de 95% (IC 95% : 85%-99%),
- une VPN de 87% (IC 95% : 65-97%) et une VPP de 100% (IC 95% : 88-100%).

**Tableau 8 : résultats de performance diagnostique (A16)**

Résultats de l'imagerie TEP-florbétapir		Diagnostic CERAD	
		Positif (MA probable, MA certaine) N=39	Négatif (Pas de MA, MA possible) N=20
Méthode visuelle qualitative	Positive Aβ+	36 (92,3%)	0
	Négative Aβ-	3 (7,7%)	20 (100,0%)

L'analyse secondaire chez les 46 patients autopsiés dans les 12 mois ayant suivi la réalisation de l'imagerie TEP-florbétapir a montré :

- une sensibilité de 96% (IC 95% : 80%-100%),
- une spécificité de 100% (IC 95% : 78%-100%),
- une précision du test de 98% (IC 95% : 87%-100%),
- une VPN de 100% et une VPP de 95%.

### **Analyse de corrélation entre la charge amyloïde évaluée par la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir et l'évaluation de la charge amyloïde par immunohistochimie**

L'analyse de corrélation a montré une corrélation statistiquement significative, avec un coefficient de corrélation  $\rho$  de Spearman de 0,76 (IC 95% : 0,62-0,85 ;  $p < 0,0001$ ).

L'analyse secondaire chez les 46 patients avec une autopsie réalisée dans les 12 mois ayant suivi la réalisation de l'imagerie TEP-florbétapir a montré une corrélation positive, avec un coefficient de corrélation  $\rho$  de Spearman de 0,79 (IC 95% : 0,65-0,88 ;  $p < 0,0001$ ).

#### ➤ Analyse de la performance des lecteurs

Un total de 295 (5 lecteurs x 59 images) évaluations (méthode qualitative) d'images TEP-florbétapir a été comparé aux résultats des évaluations des autopsies. La sensibilité groupée a été de 87% (IC95% : 82%-91%), la spécificité groupée de 95% (IC95% : 88%-98%) et la précision du test de 90% (IC95% : 86%-93%).

**Tableau 9 : Analyse de la performance des lecteurs (Etude A16)**

Résultats de l'imagerie TEP-florbétapir		Diagnostic CERAD (neuropathologiste)	
		Positif (maladie d'Alzheimer probable, maladie d'Alzheimer certaine) Images lues = 195	Négatif (pas de maladie d'Alzheimer, maladie d'Alzheimer possible) Images lues = 100
Méthode qualitative Charge globale	visuelle amyloïde Positive Aβ+	170 (87%)	5 (5%)
	Négative Aβ-	25 (13%)	95 (95%)

Sensibilité = 87%

Spécificité = 95%

Précision = 90%

Le coefficient Fleiss Kappa a été de 0,75 (IC65% : 0,67-0,83) pour l'analyse de concordance entre les 5 lecteurs ( $p < 0,0001$ ).

#### ➤ Performance en termes de lecture individuelle

La corrélation entre la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir et l'évaluation de la charge amyloïde par la méthode IHC quantitative (« cohorte autopsie ») a été montrée pour les 3 lecteurs (Tableau 10).

**Tableau 10 : Performance en termes de lecture individuelle (Etude A16)**

	Tous les sujets autopsiés N=59		Sujets autopsiés dans les 12 mois ayant suivi l'imagerie TEP-florbétapir N=46	
	Corrélation ρ de Spearman (IC95%)	p	Corrélation ρ de Spearman (IC95%)	p
Lecteur 1	0,75 (0,61-0,84)	<0,0001	0,77 (0,61-0,86)	<0,0001
Lecteur 2	0,69 (0,52-0,80)	<0,0001	0,71 (0,52-0,83)	<0,0001
Lecteur 3	0,62 (0,44-0,76)	<0,0001	0,71 (0,52-0,83)	<0,0001

➤ Comparaison du diagnostic clinique au diagnostic neuropathologique réalisé au moment de l'autopsie (analyse exploratoire)

Sur les 42 patients de la cohorte « autopsie » avec un diagnostic de démence (maladie d'Alzheimer et autres démences), 1 patient avait un diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer probable qui n'a pas été confirmé à l'autopsie et un des 12 patients considéré comme cliniquement normal au moment de l'inclusion a eu un diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine à l'autopsie.

### 8.1.3 Etude rétrospective (A13)

<b>Objectif principal de l'étude</b>	Déterminer si l'information obtenue par l'imagerie TEP-florbétapir modifie le raisonnement diagnostique adopté par le médecin.
<b>Méthode</b>	Etude rétrospective, non comparative.
<b>Population étudiée</b>	44 patients (de l'étude de phase II (A05)) avec une imagerie TEP-florbétapir, sélectionnés au hasard parmi 90 patients en contrôlant sur le site de l'étude, l'âge et le score MMSE.
<b>Critères d'inclusion principaux</b>	Les patients considérés comme atteints de la maladie d'Alzheimer répondaient aux critères NINCDS de la maladie d'Alzheimer probable et avaient des scores MMSE ≤ 24. Les patients considérés MCI, se plaignaient de problèmes de mémoire ou de dégradations cognitives corroborées par un aidant ; ils étaient âgés de plus de 50 ans, avaient un CDR (Clinical Dementia Rating) de 0,5 et un score MMSE > 24. Il s'agissait de la première évaluation de leur état cognitif ou les patients devaient avoir été diagnostiqués d'un MCI depuis moins d'un an.
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Pour chacun des patients, les laboratoires Avid ont développé un rapport narratif en 2 parties (en aveugle des résultats d'imagerie TEP-florbétapir) qui ne précisait pas le diagnostic initial du clinicien à l'inclusion dans l'étude A05.</p> <p>En parallèle, un médecin nucléaire expert dans la lecture des images TEP-florbétapir et naïf des informations cliniques relatives aux patients, a revu les images pour les 44 patients. Dans les 44 cas, il a rendu le même verdict que la majorité des experts de l'étude A05 quant à la nature positive ou négative des images TEP. Le médecin nucléaire a rendu un rapport clinique afin de catégoriser le résultat de l'imagerie TEP en Aβ+ et Aβ-.</p> <p>Un rapport électronique (eCRF) comprenant les informations cliniques (sans diagnostic) et sur le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir a été établi pour chaque patient. Les 44 eCRF ont été présentés à 3 experts dans un ordre randomisé et différent pour chacun des 3. Chaque expert a fourni, indépendamment pour chacun des cas, un premier diagnostic issu de la revue des caractéristiques cliniques et en aveugle du résultat de l'imagerie. Dans un deuxième temps, le résultat de l'imagerie a été présenté aux cliniciens ; ils ont donc rendu un diagnostic final pour chacun des cas. Chaque expert a revu les caractéristiques cliniques du patient en étant aveugle du résultat de l'imagerie TEP-florbétapir et a posé un diagnostic parmi 7 catégories. Le clinicien a de plus fourni le degré de confiance qu'il accordait à son diagnostic (échelle continue de 0-100 avec les nombres élevés signalant une grande certitude). Enfin, chaque clinicien a indiqué les composantes qui devaient être incluses selon lui dans le plan de prise en charge du patient, en choisissant une ou plusieurs composantes parmi une liste de 6.</p> <p>Après avoir soumis le diagnostic basé sur le dossier clinique du patient, le degré de confiance associé au diagnostic et le plan de prise en charge du patient, les cliniciens ont eu accès au rapport comportant le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir. Aucune révision ou modification de leur diagnostic ou réponse préalable n'était permise. L'expert a alors répondu aux mêmes questions qu'auparavant (catégorie de diagnostic, degré de confiance et plan de prise en charge du patient).</p>

<b>Critère de jugement principal</b>	Proportion de cas où les cliniciens ont changé leur diagnostic initial afin de le rendre cohérent avec le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir, après avoir eu connaissance du résultat.																										
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Les analyses exploratoires secondaires ont eu pour but d'évaluer le changement dans le degré de confiance des cliniciens dans leur diagnostic et le changement dans leurs recommandations de prise en charge des patients après la revue du résultat de l'imagerie TEP-florbétapir.																										
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Compte tenu : - d'une possibilité de changement de diagnostic pour 60% des cas ; - d'un taux de changement de diagnostic supérieur à 20% ; - d'une corrélation intra-cluster de 0,3 ; un échantillon de 44 cas et 3 observations d'experts par cas assurait une puissance supérieure à 90% pour détecter un taux significativement différent de 0% avec $\alpha=5\%$ .																										
<b>Analyse statistique</b>	L'analyse principale a été effectuée sur la cohorte de l'analyse de l'efficacité, c'est-à-dire dans les cas où le diagnostic pré-imagerie était non cohérent avec le résultat de l'imagerie. La classification diagnostique pré-imagerie a été considérée comme non cohérente avec les résultats de l'imagerie TEP-florbétapir dans les cas marqués par un X dans le tableau ci-dessous.																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Diagnostic clinique du médecin pré-imagerie TEP</th> <th colspan="2">Résultat de l'image TEP-florbétapir</th> </tr> <tr> <th>A<math>\beta</math>+</th> <th>A<math>\beta</math>-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fonction cognitive normale</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MCI avec une étiologie indéterminée</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>MCI dû à une maladie d'Alzheimer / symptôme précoce impliquant une maladie d'Alzheimer</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>MCI probablement non dû à la maladie d'Alzheimer</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Démence avec une étiologie indéterminée</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Démence due à la maladie d'Alzheimer</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Démence probablement non due à la maladie d'Alzheimer</td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Diagnostic clinique du médecin pré-imagerie TEP	Résultat de l'image TEP-florbétapir		A $\beta$ +	A $\beta$ -	Fonction cognitive normale	X		MCI avec une étiologie indéterminée	X	X	MCI dû à une maladie d'Alzheimer / symptôme précoce impliquant une maladie d'Alzheimer		X	MCI probablement non dû à la maladie d'Alzheimer	X		Démence avec une étiologie indéterminée	X	X	Démence due à la maladie d'Alzheimer		X	Démence probablement non due à la maladie d'Alzheimer	X	
	Diagnostic clinique du médecin pré-imagerie TEP		Résultat de l'image TEP-florbétapir																								
		A $\beta$ +	A $\beta$ -																								
	Fonction cognitive normale	X																									
	MCI avec une étiologie indéterminée	X	X																								
	MCI dû à une maladie d'Alzheimer / symptôme précoce impliquant une maladie d'Alzheimer		X																								
	MCI probablement non dû à la maladie d'Alzheimer	X																									
Démence avec une étiologie indéterminée	X	X																									
Démence due à la maladie d'Alzheimer		X																									
Démence probablement non due à la maladie d'Alzheimer	X																										
Une variable binaire (oui/non) indiquait si le clinicien avait modifié son diagnostic pré-imagerie afin d'être en cohérence avec le résultat de l'imagerie, en cas d'incohérence préalable entre les deux. Les résultats ont été rapportés pour chaque clinicien seul et pour les 3 ensemble, en termes de proportion de changement de diagnostic (« Oui ») avec un intervalle de confiance unilatéral à 95%. L'hypothèse nulle de l'objectif principal a été testée en comparant le pourcentage de cas où le diagnostic a changé par rapport à celui où le diagnostic n'a pas été modifié en utilisant un test de Chi <sup>2</sup> . Une différence a été considérée comme statistiquement significative lorsque $p < 0,05$ .																											

## Résultats

### ➤ Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus figurent dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Caractéristiques des patients (Etude A13)**

Caractéristiques	Analyse principale (N=44)
<b>Age (ans)</b>	
Moyenne (SD)	74,5 (9,8)
Minimum	51
Médiane	76,5
Maximum	88
<b>Sexe</b>	
Femmes	18 (41%)
Hommes	26 (59%)
<b>Score MMSE</b>	
Moyenne (SD)	24,6 (4,0)
Minimum	13
Médiane	24,5
Maximum	30
Maladie d'Alzheimer et image TEP-florbétapir+	11 (25%)
Maladie d'Alzheimer et image TEP-florbétapir-	11 (25%)
MCI et image TEP-florbétapir +	11 (25%)
MCI et image TEP-florbétapir -	11 (25%)

➤ **Critère principal**

Un total de 132 images a été analysé (3 lecteurs X 44 images). En moyenne, les cliniciens ont posé un diagnostic initial non cohérent avec le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir dans 59% des cas (N=78).

**Tableau 12 : Proportion de modification du diagnostic initial après revue des résultats de l'imagerie TEP-florbétapir (Etude A13)**

Clinicien	Nombre de cas évalués	Nombre de cas où le diagnostic initial a été non cohérent avec le résultat TEP, N (%)	Nombre de cas où le diagnostic a changé après résultat TEP, N (%) <sup>1*</sup>	Pourcentage de cas où le diagnostic initial a changé après résultat TEP <sup>1**</sup> (IC95% <sup>***</sup> )	p
1	44	27 (61%)	25 (57%)	93% (84%-100%)	<0,0001
2	44	22 (50%)	22 (50%)	100%	-
3	44	29 (66%)	19 (43%)	66% (51%-100%)	<0,0001
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>78 (59%)</b>	<b>66 (50%)</b>	<b>85% (80%-100%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>1</sup>Cohorte de l'analyse de l'efficacité

\*Le pourcentage a été calculé par rapport à la totalité des cas

\*\*Le pourcentage a été calculé par rapport au nombre de cas où le diagnostic initial était non cohérent avec le résultat du TEP-florbétapir

\*\*\*Intervalle de confiance unilatéral à 95%

Sur ces 78 cas, les cliniciens ont modifié leur diagnostic après la revue des résultats de l'imagerie dans 85% des cas (N=66 ; p<0,0001 ; IC95% :80%-100%).

Le diagnostic final (après revue des résultats d'imagerie et modification du diagnostic initial en cas de non cohérence avec les résultats d'imagerie) a été cohérent avec le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir dans 87% des cas (IC95% :82%-92%) (Tableau 13), soit un taux inférieur au résultat attendu de cohérence entre le diagnostic final et les résultats de l'imagerie TEP-florbétapir d'au moins 90%. Une des explications à ce constat est le fait que pour un des 3 cliniciens, le taux de cohérence entre le diagnostic final et les résultats de l'imagerie TEP a été de 68% (IC95% : 53%-80%) ; ces incohérences ont été principalement dues au fait que le clinicien a classifié les patients MCI avec une image négative dans la catégorie « MCI avec étiologie indéterminée » et non dans la catégorie « MCI probablement non dû à la maladie d'Alzheimer ».

**Tableau 13 : Cohérence entre le diagnostic final et le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir (Etude A13)**

Clinicien	Nombre de cas revus	Nombre de cas où le diagnostic post-imagerie a été cohérent avec le résultat TEP, N (%)	IC95% <sup>1</sup>	Nombre de cas où le diagnostic post-imagerie a été non cohérent avec le résultat TEP, N (%)
1	44	42 (95%)	85%-99% <sup>2</sup>	2 (5%)
2	44	43 (98%)	88%-100% <sup>2</sup>	1 (2%)
3	44	30 (68%)	53%-80% <sup>2</sup>	14 (32%)
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>115 (87%)</b>	<b>82%-92%<sup>3</sup></b>	<b>17 (13%)</b>

<sup>1</sup>L'intervalle de confiance bilatéral associé à la proportion de cas où le diagnostic final a été cohérent avec le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir

<sup>2</sup>L'intervalle de confiance pour chaque expert a été calculé en utilisant la méthode de Wilson

<sup>3</sup>L'estimation de l'intervalle de confiance a pris en compte la corrélation intra-individuelle

Sur l'ensemble des 44 cas, les cliniciens ont modifié de façon significative le plan de prise en charge des patients, après avoir pris connaissance des résultats de l'imagerie, dans 80% des cas revus (75% à 84% des 44 cas en fonction de l'expert ; p<0,0001).

#### 8.1.4 Etude FAIR-AD

Une étude FAIR-AD menée conjointement sur 3 centres (Tours, Caen et Toulouse), avait pour objectif de tester la faisabilité de l'utilisation de l'imagerie TEP-florbétapir dans un contexte clinique de routine, afin de différencier des patients avec une maladie d'Alzheimer légère à modérée et des patients MCI de sujets contrôles sains.

Au total, 46 sujets ont été inclus dans cette étude (à partir des consultations mémoire des centres précités), dont :

- 13 patients avec une maladie d'Alzheimer (critères NINCDS-ADRDA pour une maladie d'Alzheimer probable et critères DSM-IV pour une démence de type Alzheimer),
- 12 patients avec un MCI (critères diagnostiques pour un MCI amnésique),
- 21 sujets contrôles sains.

Leurs images TEP-florbétapir ont été évaluées visuellement par 2 médecins nucléaires, en aveugle des informations cliniques et diagnostiques, en utilisant une échelle binaire (0-1) et en ayant été préalablement formés pendant une demi-journée par le Laboratoire Avid. Par ailleurs, les images ont été également évaluées quantitativement via le calcul des SUVR dans des régions spécifiques d'intérêt.

#### Résultats

L'analyse de concordance entre les deux médecins nucléaires a montré une valeur  $\kappa$  de 0,71 (IC95% : 0,50-0,93).

En comparaison au diagnostic clinique initial, l'analyse visuelle des images TEP-florbétapir a classé 11 des 13 patients avec une maladie d'Alzheimer (85%) et 13 des 21 sujets contrôles sains (60%) comme positifs ( $A\beta+$ ). Un calcul de la sensibilité et de la spécificité visuelle en comparaison au diagnostic clinique a montré des valeurs respectives de 84,6% (IC95% : 0,55-0,98) et 38,1% (IC95% : 0,18-0,62). L'analyse quantitative a montré une sensibilité de 92,3% et une spécificité de 90,5%.

Les auteurs de cet essai ont justifié la discordance entre les analyses visuelle et semi-quantitative par les raisons suivantes : les paramètres des caméras de 2 sites ont été adaptés en fonction de ceux de la caméra du 3<sup>ème</sup> site qui avait la plus faible résolution spatiale, ce qui est susceptible d'avoir entraîné des erreurs de lecture ; au moins un sujet contrôle sain avait des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, des valeurs de SUVR élevées, était porteur de l'allèle ApoE  $\epsilon 4$ .

Parmi les 12 patients MCI, 6 ont été considérés comme positifs ( $A\beta+$ ) et 6 comme négatifs ( $A\beta-$ ). Les patients MCI ont montré une fixation plus importante du florbétapir dans le cortex cingulaire postérieur en comparaison aux sujets contrôles sains.

Les valeurs moyennes de SUVR ont été plus importantes chez les patients avec une maladie d'Alzheimer que chez sujets contrôles sains dans le cortex de manière générale et dans toutes les régions corticales (précuneus, cingulaires antérieur et postérieur, cortex frontal médian, temporal, pariétal et occipital).

Les auteurs de cette étude préliminaire concluent sur la nécessité de mise en place d'autres études afin de documenter la précision de l'imagerie TEP-florbétapir dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et de comparer l'imagerie TEP-florbétapir aux autres examens actuellement disponibles.

#### 8.1.5 Revue systématique de la littérature et méta-analyse de la performance des différents outils diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

L'objectif de cette revue de la littérature a été d'identifier les publications scientifiques qui rapportent les résultats de performance diagnostique, en termes de sensibilité et de spécificité, de l'imagerie : IRM, TEP (avec différents agents), TEMP (avec différents agents), tomодensitométrie et des biomarqueurs du LCR (T-tau, P-tau,  $A\beta_{42}$ ). La revue systématique de la littérature a identifié 123 études, dont 20 répondaient aux critères d'inclusion (autopsies notamment). L'objectif des

études était de différencier des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de sujets sains ou de patients ayant d'autres formes de démence.

Les résultats mettent en évidence :

- une sensibilité de 86,8% (IC95% : 81,9-91,7%) et une spécificité de 78,7% (IC95% : 70,3-87,1%) pour les examens d'imagerie (17 études avec 20 résultats),

- une sensibilité de 81,7% (IC95% : 72,4-91,6%) et une spécificité de 74,8% (IC95% : 59,6-90,0%) pour les biomarqueurs du LCR (3 études avec 7 résultats).

Selon cette méta-analyse, les tests diagnostiques fondés sur l'imagerie semblent avoir de meilleures valeurs de performance que les biomarqueurs du LCR.

Cependant, une des difficultés pour la comparaison des différentes études ayant évalué la performance des tests diagnostiques de la maladie d'Alzheimer était liée à l'hétérogénéité entre les études. En outre, le faible nombre d'études (n=20) ayant utilisé l'autopsie comme critère diagnostique de référence a constitué un frein pour la mise œuvre d'une analyse plus détaillée pour chaque test diagnostique.

## **08.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **8.2.1 Données de tolérance des études cliniques**

Les événements indésirables recueillis dans les études cliniques, portent sur 555 sujets dont 286 avec un déficit cognitif et 269 avec des fonctions cognitives normales. Le tableau 14 présente la liste des événements indésirables, tous confondus, rapportés pendant les essais cliniques, qu'ils soient reliés ou non au florbétapir selon l'investigateur, de 496 sujets inclus dans la base de données de sécurité du florbétapir au moment de la soumission du dossier d'enregistrement.

**Tableau 14 : Liste des événements indésirables rapportés pendant les études cliniques terminées**

Événement indésirable (quel que soit le lien de causalité au produit de l'étude)	N (%) Total (N=496)
Nombre de patients avec au moins 1 EI	47 (9,5)
<b>Céphalées</b>	<b>8 (1,6)</b>
Douleur musculo-squelettique	4 (0,8)
Fatigue	3 (0,6)
<b>Nausées</b>	<b>3 (0,6)</b>
Anxiété	2 (0,4)
Douleur dorsale	2 (0,4)
Claustrophobie	2 (0,4)
Hypertension	2 (0,4)
Insomnie	2 (0,4)
Douleur de la nuque	2 (0,4)
Distension abdominale	1 (0,2)
Pression artérielle élevée	1 (0,2)
Douleur thoracique	1 (0,2)
Frissons	1 (0,2)
Constipation	1 (0,2)
Diarrhée	1 (0,2)
Sensations vertigineuses	1 (0,2)
<b>Dysgueusie</b>	<b>1 (0,2)</b>
Sensation de froid	1 (0,2)
Flatulence	1 (0,2)
<b>Bouffées de chaleur</b>	<b>1 (0,2)</b>
Hématurie	1 (0,2)
Extravasation au site de perfusion	1 (0,2)
<b>Rash au site d'injection</b>	<b>1 (0,2)</b>
Saignement au site de perfusion	1 (0,2)
Irritation au site de perfusion	1 (0,2)
Hématome au point d'injection	1 (0,2)
Raideur musculo-squelettique	1 (0,2)
Œdème périphérique	1 (0,2)
Douleur	1 (0,2)
Palpitations	1 (0,2)
Parosmie	1 (0,2)
<b>Prurit généralisé</b>	<b>1 (0,2)</b>
Insuffisance respiratoire	1 (0,2)
Douleurs sinusiennes	1 (0,2)
Extrasystoles supraventriculaires	1 (0,2)
Fracture du membre supérieur	1 (0,2)
Coloration anormale des urines	1 (0,2)
<b>Urticaire</b>	<b>1 (0,2)</b>
Extrasystoles ventriculaires	1 (0,2)
Vomissements	1 (0,2)
Nombre de globules blancs élevé	1 (0,2)
<b>Total des événements indésirables</b>	<b>62</b>

Seuls des effets indésirables reliés au florbétapir non graves, fréquents (1 à 10%) et peu fréquents (1 à 0,1%) survenus pendant les essais cliniques terminés ont été identifiés, la taille de la base de données source n'étant pas suffisante pour permettre l'identification des effets rares.

Les événements indésirables – reliés – ou effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques terminés ont été :

- céphalées (1 à 10%),
- nausées (0,1 à 1%),
- dysgueusie (0,1 à 1%),
- prurit, urticaire (0,1 à 1%),
- érythème au site d'injection (0,1 à 1%),
- bouffées vasomotrices (0,1 à 1%),

Il n'a pas été observé d'effets indésirables avec une fréquence supérieure à 10% chez les sujets exposés.



En considérant l'ensemble des essais cliniques terminés ainsi que les essais en cours au 15 avril 2012, 2 578 patients ont été exposés au florbétapir. Dans ces essais cliniques, 7 événements indésirables graves ont été rapportés, dont 3 décès. Aucun événement indésirable grave relié selon l'investigateur à l'administration d'AMYVID n'a été rapporté, y compris dans les 3 cas d'évolution fatale.

### 8.2.2 Données de tolérance issues des PSUR

La commercialisation d'AMYVID dans le monde a débuté aux Etats Unis en juin 2012. Le 1er rapport périodique actualisé de sécurité semestriel (PSUR/PBRER) est à venir.

### 8.2.3 Plan de gestion des risques

Cette spécialité fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques incluant notamment un suivi des risques « importants » :

- potentiels : réactions d'hypersensibilité, carcinogénicité et effets héréditaires, risque d'erreurs d'interprétation de l'imagerie TEP.

- informations manquantes : tolérance chez l'insuffisant hépatique, tolérance chez les patients atteints de pathologie cérébro-vasculaire significative.

Hormis le risque potentiel de carcinogénicité ou d'effets héréditaires inhérents à l'utilisation de tout produit radiopharmaceutique, le PGR s'attache à mesurer et à minimiser le risque potentiel d'erreurs d'interprétation de l'imagerie TEP au florbétapir (<sup>18</sup>F) dans les conditions réelles d'utilisation. Deux études post-autorisation porteront essentiellement sur l'efficacité du programme de formation des médecins nucléaires ainsi que sur les conditions réelles d'utilisation dans l'approche diagnostique de la maladie d'Alzheimer et des autres causes de déficience cognitive.

### 8.2.4 Données de tolérance du RCP

Les événements indésirables mentionnés dans le RCP de AMYVID sont :

	Peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Céphalées
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	
Affections gastro-intestinales	Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Erythème au site d'injection	

## 08.3 Résumé & discussion

**Une étude (A07)** ouverte, prospective a évalué les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-florbétapir sur la base d'une analyse d'efficacité portant sur :

- une cohorte « autopsie » de 29 patients d'âge moyen 80,0 ans [55-103 ans], en fin de vie (espérance de vie ≤ 6 mois en raison de différentes pathologies : cancer, insuffisance cardiaque, démence...), ayant consenti à une autopsie. Parmi eux, 13 (44,8%) avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer, 5 (17,2%) avaient un autre type de démence, 2 (6,9%) avaient des troubles cognitifs légers (MCI) et 9 (31,0%) n'avaient aucun trouble cognitif ni de démence

- une cohorte « spécificité » de 47 sujets jeunes d'âge moyen 26,3 ans [18-50 ans] sans troubles cognitifs ou neurologiques et sans facteurs de risque connus de maladie d'Alzheimer, donc pour lesquels l'absence de plaques amyloïdes (Aβ-) a été présumée.

Dans la cohorte de 29 patients ayant eu une autopsie une corrélation significativement positive a été observée entre la médiane des scores obtenus par la lecture semi-quantitative (0-4) des

images TEP-florbétapir et la charge amyloïde corticale évaluée par immunohistochimie : coefficient de corrélation  $\rho$  de Spearman (critère principal) = 0,78 ( $p < 0,0001$ , IC 95% : [0,58-0,89]).

La totalité des 47 (100%) sujets témoins non porteurs de l'allèle ApoE  $\epsilon 4$  a été considérée comme A $\beta$ - par la lecture visuelle binaire<sup>19</sup> (critère principal) (IC 95% : [91 - 100]).

Dans la cohorte de 29 patients ayant eu une autopsie, la médiane des scores obtenus par la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir au niveau des 6 régions corticales prédéfinies était corrélée à la charge amyloïde corticale évaluée par la méthode immunohistochimie au niveau de ces 6 régions ; les coefficients de corrélation ont été compris entre 0,68 et 0,77 ( $p < 0,0001$ , IC 95% : 0,42-0,88) (critère secondaire).

**Une étude d'extension de l'étude A07**, a permis d'inclure dans la cohorte « autopsie » des sujets additionnels décédés dans les 12 mois. Un total de 59 patients a ainsi été inclus dans la cohorte « autopsie » dont 30 (51%) avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine, 9 (15%) une maladie d'Alzheimer probable, 5 (8%) une maladie d'Alzheimer possible et 15 (25%) pas de maladie d'Alzheimer, selon le diagnostic CERAD. L'analyse de 59 patients de la cohorte « autopsie » a mis en évidence pour la détection d'une maladie d'Alzheimer probable ou certaine :

- une sensibilité de 92% (IC 95% : 78-98%) (96% quand l'autopsie a été réalisée moins d'un an après le test diagnostique);
- une spécificité de 100% (IC 95% : [80-100]) ;
- une précision de 95% (IC 95% : [85-99]) ;
- une valeur prédictive négative (VPN) de 87% (IC 95% : [65-97]) et une valeur prédictive positive (VPP) de 100% (IC 95% : [88-100]).

Il est à noter que :

- la spécificité de AMYVID n'a été étudiée qu'au regard d'une cohorte « spécificité » (n=47) composée d'adultes jeunes sans troubles cognitifs pour lesquels l'absence de plaques amyloïdes a été présumée (étude A07) et d'une cohorte de patients âgés (n=59) n'ayant inclus seulement que 12 patients sans troubles cognitifs (étude A16). Or, l'hypothèse de spécificité dans l'étude A16 reposait sur un total de 50 sujets autopsiés dont la moitié serait considéré comme A $\beta$ - (soit n=25 pour l'analyse de spécificité).
- la population de la cohorte « autopsie » correspondant à des patients en fin de vie porteurs de diverses pathologies graves pose la question de la pertinence du diagnostic clinique retenu pour la démence, de l'éventualité d'une origine non neuro-dégénérative et par conséquent de la transposabilité, en pratique quotidienne, des résultats observés.
- 152 patients de la cohorte « autopsie » ont bénéficié d'une imagerie TEP-florbétapir (population de tolérance). 39% (59/152) de ces patients ont été autopsiés.

Une corrélation statistiquement significative a été établie entre la charge amyloïde évaluée par la lecture semi-quantitative des images TEP-florbétapir et celle évaluée par immunohistochimie avec un coefficient de corrélation  $\rho$  de Spearman de 0,76 (IC 95% : [0,62-0,85],  $p < 0,0001$ ).

Sur 295 (5 lecteurs x 59 images) évaluations (méthode qualitative) d'imagerie TEP-florbétapir comparées aux résultats des autopsies, la sensibilité groupée a été de 87%, la spécificité groupée de 95% et la précision du test de 90%. Le coefficient Fleiss Kappa pour l'analyse de concordance entre les 5 lecteurs formés à la lecture binaire en routine a été de 0,75 ( $p < 0,0001$ ).

Aucune corrélation n'a été recherchée entre l'imagerie TEP-florbétapir et les biomarqueurs dosés dans le LCR (A $\beta$ 42, protéines TAU, protéines TAU phosphorylées) actuellement préconisés en cas de doute diagnostique en particulier chez les patients jeunes.

---

<sup>19</sup> Un groupe de 3 lecteurs, n'ayant pas accès aux informations d'ordre clinique, a classifié les images selon qu'elles étaient positives pour les plaques  $\beta$ -amyloïdes (A $\beta$ +) ou négatives (A $\beta$ -).

**Une étude (A13) rétrospective** portant sur 44 cas issus d'une étude de phase II avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'imagerie TEP-florbétapir sur la pose du diagnostic de patients ayant un déficit cognitif léger (MCI) ou atteints de la maladie d'Alzheimer. Un total de 132 images a été analysé (3 lecteurs X 44 images). En moyenne, les cliniciens ont posé un diagnostic initial non cohérent avec le résultat de l'imagerie TEP-florbétapir dans 59% des cas (N=78). Sur ces 78 cas, les cliniciens ont modifié leur diagnostic après la revue des résultats de l'imagerie dans 85% des cas (N=66 ;  $p < 0,0001$  ; IC95% : [80-100]). Ce pourcentage élevé interpelle et pose la question d'une confiance excessive dans les résultats de l'imagerie TEP-florbétapir. La méthodologie, rétrospective, non comparative confère aux résultats de cette étude un caractère exploratoire. Ainsi, cette étude n'apporte pas la preuve que les cliniciens ont eu raison de réviser le diagnostic dans la mesure où le diagnostic actuellement considéré comme celui de certitude est anatomopathologique.

**L'étude FAIR-AD** dont l'objectif était de tester la faisabilité de l'utilisation de l'imagerie TEP-florbétapir en routine afin de différencier des patients avec une maladie d'Alzheimer légère à modérée et des patients MCI de sujets contrôles sains est une étude préliminaire.

Dans la mesure où il n'a pas été réalisé d'étude de niveau de preuve élevé permettant d'estimer le risque de progression d'un déficit cognitif léger (ou Mild Cognitive Impairment (MCI)) vers une maladie d'Alzheimer clinique, l'imagerie TEP-florbétapir ne permet pas de prédire la conversion des patients MCI vers une maladie d'Alzheimer.

Un total de 47 événements indésirables a été notifié pour 496 sujets inclus dans la base de données de sécurité du florbétapir au moment de la soumission du dossier d'enregistrement. Seuls des effets indésirables reliés au florbétapir non graves, fréquents (1 à 10%) et peu fréquents (1 à 0,1%) survenus pendant les essais cliniques terminés ont été identifiés, la taille de la base de données source n'étant pas suffisante pour permettre l'identification des effets rares.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques terminés ont été : céphalées (1 à 10%), nausées (0,1 à 1%), dysgueusie (0,1 à 1%), prurit, urticaire (0,1 à 1%), érythème au site d'injection (0,1 à 1%), bouffées vasomotrices (0,1 à 1%),

En considérant l'ensemble des études cliniques terminées et en cours au 15 avril 2012, 2 578 patients ont été exposés au florbétapir. Dans ces études, 7 événements indésirables graves ont été rapportés, dont 3 décès. Aucun événement indésirable grave relié selon l'investigateur à l'administration d'AMYVID n'a été rapporté, y compris dans les 3 cas d'évolution fatale.

## 08.4 Programme d'études

Le protocole de deux études de sécurité post AMM a été soumis à l'ANSM le 28 mars 2013. Leurs objectifs sont :

- évaluer l'efficacité du programme de formation notamment l'utilisation en conformité avec l'indication et la fréquence des erreurs de lecture (étude 1),
- évaluer les schémas d'utilisation d'AMYVID et identifier son utilisation éventuelle en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (étude 2).

AMYVID actuellement utilisé en France dans différentes études cliniques menées par des universitaires. Deux études cliniques sont actuellement en cours :

- L'étude MAPT randomisée, en groupe parallèles, contrôlée versus placebo, évalue l'efficacité d'une supplémentation isolée en acides gras oméga-3, d'une intervention multidomaine isolée (nutrition, exercice physique, stimulation cognitive...), ou de leur association, sur l'évolution de fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles âgées de plus de 70 ans. Le florbétapir est utilisé dans l'une des études ancillaires de l'étude MAPT (MAPT-AV45) dont l'objectif est de déterminer la prévalence des lésions amyloïdes dans une population de personnes âgées fragilisées.

- La cohorte MEMENTO a été mise en place dans le cadre de la mesure 29 du Plan National Alzheimer 2008-2012, dont l'objet était de constituer une cohorte de patients français ayant des signes cliniques pouvant évoquer une forme débutante de la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée. L'objectif principal est d'étudier l'évolution de signes précoces (plaintes de mémoire, déficits cognitifs ...) pouvant évoquer une maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée et d'évaluer la valeur pronostique d'une série de marqueurs sur la progression de ces signes précoces vers la démence clinique puis vers le décès. Le protocole prévoit un examen clinique complet, des évaluations neuropsychologique et psychiatrique, une IRM structurelle, des prélèvements biologiques et la constitution d'une biothèque. Une ponction lombaire et une imagerie par TEP seront également proposées à l'ensemble des participants. Il est prévu d'utiliser le florbétapir. La durée de l'étude est de 6 ans et demi, avec une période d'inclusion de 18 mois et une durée de participation par patient de 5 ans. Cette étude concerne la majorité des CMRR français et la taille prévisionnelle de la cohorte est de 2 300 patients L'imagerie TEP-florbétapir concerne 400 patients.

Des travaux de recherche clinique sur l'efficacité diagnostique d'AMYVID dans des populations appropriées, permettant d'assurer leur transposabilité en conditions réelles d'utilisation, sont nécessaires.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

---

L'objectif de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer est de prendre en charge les symptômes de la maladie, d'améliorer la qualité de vie des patients, de retarder l'entrée en institution, de réduire la morbi-mortalité et d'épauler les aidants<sup>20</sup>. Un diagnostic précoce (par rapport à l'apparition des premiers signes cliniques) est essentiel pour optimiser cette prise en charge et limiter la perte d'autonomie.

---

<sup>20</sup> HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.

L'évaluation initiale conduite par le médecin généraliste traitant comprend un entretien, un examen clinique, une évaluation fonctionnelle, une évaluation cognitive globale standardisée à l'aide du Mini mental state examination (MMSE).

**En présence d'un trouble cognitif avéré**, il est recommandé d'orienter les examens paracliniques en fonction de l'hypothèse étiologique.

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour tout trouble cognitif avéré de découverte récente. Cet examen est une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec des séquences T1, T2, T2\* et FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe. À défaut une tomodensitométrie cérébrale est réalisée.

Après cette première évaluation, si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE et des tests brefs de repérage, les activités de la vie quotidienne évaluées par l'échelle IADL et le contexte clinique (absence de troubles de l'humeur et du comportement) sont normaux, une évaluation cognitive comparative peut être proposée au patient, dans le cadre d'un suivi, 6 à 12 mois plus tard.

Si cette évaluation initiale est en faveur d'un déclin cognitif, il est recommandé au médecin généraliste traitant de demander un avis spécialisé ; mettre en œuvre si nécessaire des mesures d'urgence ou d'aides au quotidien.

### **Suspicion de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée**

Pour aboutir au diagnostic étiologique et définir l'élaboration du plan de soins et d'aides, la démarche devra s'appuyer sur :

- un entretien avec le patient avec, après son accord, un accompagnant identifié capable de donner des informations fiables ;
- un examen clinique ;
- une évaluation fonctionnelle approfondie ;
- une évaluation psychique et comportementale ;
- une évaluation neuropsychologique ;
- des examens paracliniques spécialisés.

Dans des cas difficiles ou atypiques, certains examens paracliniques peuvent être proposés par les équipes spécialisées. Ces examens comprennent notamment :

#### ➤ L'imagerie fonctionnelle

La réalisation systématique d'une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), d'une scintigraphie cérébrale avec l'ioflupane [<sup>123</sup>I] (DATscan®) ou d'une imagerie par tomographie à émission de positrons (TEP) n'est pas recommandée pour porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer.

Une TEMP, voire une TEP, peut être réalisée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale. Un DATscan® peut être envisagé s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy (DCL).

#### ➤ L'analyse du LCR

Une analyse standard du LCR (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines) est recommandée chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob). Le dosage des marqueurs biologiques dans le LCR est parfois difficile à réaliser chez les sujets âgés. Certains patients peuvent présenter une contre-indication à la réalisation d'une ponction lombaire. Il s'agit d'une mesure indirecte des dépôts amyloïdes dans le cerveau.

Le dosage dans le LCR des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales, TAU phosphorylées et Aβ42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

## ➤ Place de AMYVID dans la stratégie diagnostique

Dans la mesure où :

- l'imagerie TEP-florbétapir ne peut en aucun cas affirmer seule un diagnostic ; son interprétation devant prendre en compte les données cliniques, neuropsychologiques et d'autres examens paracliniques. L'imagerie TEP-florbétapir ne dispense pas des autres examens paracliniques (biomarqueurs dans le LCR, DAT-Scan...), ne pouvant pas en particulier faire la distinction entre une maladie d'Alzheimer et une maladie à corps de Lewy. L'imagerie morphologique reste obligatoire dans la démarche diagnostique pour limiter les erreurs d'interprétation,

- une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes corticales n'est pas compatible avec une maladie d'Alzheimer et correspond à un examen TEP-florbétapir négatif. Or on dispose déjà de moyens diagnostiques pour exclure une maladie d'Alzheimer. En effet, la normalité conjointe de trois biomarqueurs dans le LCR (protéines bêta-amyloïdes, Tau, PTau), mesure indirecte des protéines des dépôts amyloïdes, rend très peu probable le diagnostic de maladie d'Alzheimer au moment de l'examen. En l'absence d'une comparaison entre l'imagerie TEP-florbétapir et les marqueurs du LCR on ne peut établir la corrélation entre ces deux types de résultats, ce qui est regrettable dans la mesure où l'imagerie TEP-florbétapir d'obtention plus aisée en particulier chez les patients âgés serait plus acceptable que la ponction lombaire. Dans ce contexte on peut craindre que l'imagerie TEP-florbétapir, bien que n'ayant pas fait la démonstration du même niveau de preuve diagnostique, se substitue au dosage des biomarqueurs du LCR y compris pour les patients n'ayant pas de contre-indication à la ponction lombaire,

- des plaques séniles  $\beta$ -amyloïde peuvent être présentes dans la substance grise de patients atteints d'autres démences neurodégénératives (démence à corps de Lewy, démence associée à la maladie de Parkinson) ainsi que chez des personnes âgées asymptomatiques. Dans la mesure où la détermination de la spécificité de l'imagerie TEP-florbétapir ne repose que sur une cohorte « spécificité » composée de sujets jeunes asymptomatiques (n=47) et une cohorte « autopsie » de patients âgés (n=59, 79 ans en moyenne) n'ayant inclus seulement que 12 patients âgés sans troubles cognitifs, et non pas sur une cohorte « spécificité » composée d'un effectif suffisant de sujets âgés sans troubles cognitifs, la spécificité de AMYVID, établie à 100% dans les études pivots, n'est pas transposable en pratique réelle. Une densité modérée à importante de plaques amyloïdes correspond à un examen TEP-florbétapir positif, lequel ne permet pas d'établir isolément un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou d'autres déficiences cognitives. La question du seuil de densité en plaques amyloïdes pour orienter le diagnostic vers une maladie d'Alzheimer n'est pas résolue par l'imagerie TEP-florbétapir, tout comme celle du diagnostic différentiel sachant qu'un examen positif est possible chez des patients atteints d'autres affections neurodégénératives, voire même chez des sujets âgés asymptomatiques,

- il n'existe pas de traitement modifiant l'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences. En effet, les seuls traitements sont symptomatiques, de taille d'effet au mieux modeste et de pertinence clinique discutable, leur éventuel intérêt est insuffisamment documenté au-delà de 6 mois et non établi sur des critères cliniques majeurs comme le recul de l'entrée en institution. Ainsi, si AMYVID permettait d'établir le diagnostic de maladie d'Alzheimer, ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle, il n'y a pas de moyen thérapeutique permettant de modifier le cours de son évolution,

- AMYVID ne permet pas de prédire l'évolutivité de la maladie d'Alzheimer pour les patients avec des troubles cognitifs légers, ni d'évaluer la réponse au traitement mis en place,

**la Commission estime que l'imagerie TEP après administration d'AMYVID (florbétapir  $^{18}\text{F}$ ) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, aux répercussions familiales et sociales considérables.

► Ces spécialités sont un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.

► Au vu des données disponibles, le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables de ces spécialités est mal établi pour contribuer à la stratégie diagnostique d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse. Divers examens sont préconisés en cas de doute diagnostique tels que le dosage dans le LCR des protéines A $\beta$ 42 et des protéines TAU, une analyse standard du LCR (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines), une imagerie par TEMP, voire une TEP, un DATscan®.

► La Commission estime que l'imagerie TEP après administration d'AMYVID (florbétapir <sup>18</sup>F) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par la maladie d'Alzheimer et les autres causes de déficience cognitive est majeur compte tenu de la prévalence et de l'incidence élevées et en augmentation de la maladie d'Alzheimer, de son impact sur la perte d'autonomie et sur la mortalité des patients et de son retentissement sur les aidants.

L'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant une maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée est un besoin de santé publique, inscrit notamment dans le Plan Alzheimer 2008-2012.

AMYVID permet d'écarter le diagnostic de maladie d'Alzheimer en cas de résultat négatif (valeur prédictive négative élevée). Cependant, ce n'est pas le seul examen permettant un diagnostic d'exclusion, qui peut être également réalisé par le dosage de trois biomarqueurs du LCR (protéines  $\beta$ -amyloïdes, Tau, P $\tau$ ). AMYVID ne permet pas de distinguer la maladie d'Alzheimer des autres causes d'apparition de plaques séniles et son efficacité n'est pas établie pour prédire l'évolutivité de la maladie d'Alzheimer ou pour évaluer la réponse au traitement.

Il n'est donc pas attendu d'impact d'AMYVID sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Du fait de la possibilité avec AMYVID d'exclure la maladie d'Alzheimer, un impact sur l'organisation des soins pourrait être attendu, en relation avec une diminution de l'« errance diagnostique » pour certains patients présentant des troubles cognitifs modérés à sévères. Cependant, cet impact n'a pas été démontré.

Au total, en l'état actuel des connaissances et des limites présentées, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AMYVID dans cette indication.

**En conséquence et en l'état actuel des données disponibles, la Commission considère que le service médical rendu par AMYVID afin d'estimer la densité des plaques séniles  $\beta$ -amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive, dans le cadre d'une imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP),**

en complément à l'évaluation clinique, est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de AMYVID sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles de  $\beta$ -amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive, en complément à l'évaluation clinique et aux posologies de l'AMM.

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## **010.3** Population cible

Sans objet.