



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 MARS 2020

acide pentétique (acide diéthylènetriamine pentaacétique)
**TECHNESCAN DTPA, trousse pour la préparation de la solution injectable de
pentétate de technétium (^{99m}Tc)**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de scintigraphie rénale, détermination du débit de filtration glomérulaire, scintigraphie cérébrale, scintigraphie pulmonaire de ventilation et dans la recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique (pour plus de précisions cf. AMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au médicament essentiellement similaire, PENTACIS, dans la prise en charge diagnostique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

TECHNESCAN DTPA est un radiopharmaceutique de référence, au même titre que PENTACIS lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie au ^{99m}Tc . A noter que le ^{99m}Tc -DTPA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique normale et dans la scintigraphie cérébrale il ne peut être utilisé que pour explorer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Le guide du bon usage des examens d'imagerie est à consulter pour connaître l'examen diagnostique le plus pertinent à réaliser selon la situation du patient.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après reconstitution avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, ce produit peut être utilisé pour : a) Par voie intraveineuse : - scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires ; - détermination du débit de filtration glomérulaire ; - scintigraphies cérébrales dynamiques (angioscintigraphie) et statiques, lorsque la tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles. b) Par inhalation sous forme d'aérosol : - scintigraphie pulmonaire de ventilation c) Par voie orale - recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique
SMR	Important
ASMR	Compte-tenu : - d'un usage bien établi dans la scintigraphie et du statut « essentiellement similaire » de TECHNESCAN DTPA par rapport à PENTACIS, - de l'absence d'étude comparative réalisée spécifiquement avec TECHNESCAN DTPA qui ne permet pas d'apprécier l'apport diagnostique attribuable à TECHNESCAN DTPA, - du besoin médical couvert dans la scintigraphie par les alternatives disponibles, la Commission considère que TECHNESCAN DTPA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus les autres médicaments radiopharmaceutiques marqués au Technétium.
ISP	TECHNESCAN DTPA n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire pour la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TECHNESCAN DTPA est un radiopharmaceutique de référence, au même titre que PENTACIS lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie au ^{99m}Tc. A noter que le ^{99m}Tc-DTPA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique normale et dans la scintigraphie cérébrale il ne peut être utilisé que pour explorer l'intégrité de la BHE. Le guide du bon usage des examens d'imagerie est à consulter pour connaître l'examen diagnostique le plus pertinent à réaliser selon la situation du patient.
Population cible	La population cible de TECHNESCAN DTPA est estimée à 25 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TECHNESCAN DTPA (acide pentétique) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Ce médicament à usage diagnostique est utilisé pour :

a) Par voie intraveineuse :

- scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires ;
- détermination du débit de filtration glomérulaire ;
- scintigraphies cérébrales dynamiques (angioscintigraphie) et statiques, lorsque la tomодensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles.

b) Par inhalation sous forme d'aérosol :

- scintigraphie pulmonaire de ventilation

c) Par voie orale

- recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique »

TECHNESCAN DTPA a obtenu l'AMM dans ces indications le 06/07/1998. Cette spécialité a obtenu son AMM sur la base d'un "usage médical bien établi" en application de l'article 10 a) de la directive 2001/83/CE. Par ailleurs, lors de son enregistrement, TECHNESCAN DTPA était considéré comme « essentiellement similaire » à la spécialité PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique), c'est à dire que les mêmes données ont été évaluées lors de l'octroi de l'AMM.

Dans son avis du 2 décembre 1998, la Commission a donné un avis favorable à l'inscription de PENTACIS sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités dans toutes les indications et posologies de l'AMM (pas de SMR attribué à cette date). La Commission a également conclu à une absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à DTPASCINT (pentétate de calcium trisodique)¹.

L'administration de TECHNESCAN DTPA est associée à un acte, différent selon l'indication et présenté en annexe.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après reconstitution avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, ce produit peut être utilisé pour :

a) Par voie intraveineuse :

- scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires ;
- détermination du débit de filtration glomérulaire ;
- scintigraphies cérébrales dynamiques (angioscintigraphie) et statiques, lorsque la tomодensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles.

b) Par inhalation sous forme d'aérosol :

- scintigraphie pulmonaire de ventilation.

c) Par voie orale :

- recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique.

¹ Le DTPASCINT avait été évalué le 4 décembre 1996 par la commission de la Transparence et ne présentait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux produits radiomarqués de scintigraphie. Ce produit n'est plus commercialisé.

03 POSOLOGIE

« Adultes et personnes âgées

Les activités recommandées sont les suivantes (d'autres activités peuvent se justifier) :

Injection intraveineuse :

- détermination du débit de filtration glomérulaire à partir de prélèvements plasmatiques : 1,8 à 3,7 MBq.
- scintigraphie rénale dynamique pouvant être combinée avec la détermination du débit de filtration glomérulaire : 37 à 370 MBq.
L'imagerie séquentielle dynamique doit commencer immédiatement après l'injection. L'imagerie statique peut être faite 1 heure après l'injection.
- scintigraphie cérébrale : 185 à 750 MBq.
L'imagerie séquentielle dynamique doit commencer immédiatement après l'injection et les images statiques peuvent être obtenues 1 heure, et si nécessaire quelques heures après l'injection.

Inhalation :

- scintigraphie pulmonaire de ventilation : 500 à 1000 MBq dans le nébuliseur, pour obtenir une activité de 50 à 100 MBq dans les poumons.

Voie orale :

- recherche du reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique : 10 à 20 MBq. »

04 BESOIN MEDICAL

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale permettant d'analyser les organes et leur fonctionnement. Un médicament radiopharmaceutique est administré au patient, se fixe sur l'organe ou les tissus à explorer et émet des rayonnements captés par une gamma-caméra.

L'image obtenue est analysée par un médecin nucléaire et contribue à l'établissement d'un diagnostic chez le patient.

► Scintigraphie rénale

La scintigraphie rénale a pour objectif de visualiser l'activité rénale, et de mettre en évidence des obstacles à l'élimination², des reflux, des malformations ou cicatrices et d'évaluer le fonctionnement du rein.

D'après le guide du bon usage des examens d'imagerie³, mis à jour en 2013, la scintigraphie rénale dynamique est recommandée dans plusieurs contextes d'utilisation :

- Mesure de la fonction rénale séparée :

« Puisque la valeur de référence pour la mesure de la fonction rénale est le débit de filtration glomérulaire, la technique de référence est la scintigraphie dynamique au ^{99m}Tc-DTPA (traceur glomérulaire exclusif).

Cependant en raison d'un faible "rapport signal/bruit" du ^{99m}Tc DTPA en cas d'insuffisance rénale, une technique alternative est aujourd'hui préférée, la scintigraphie dynamique aux "traceurs dits tubulaires", notamment le ^{99m}Tc-MAG3 (et ses génériques) ou le ^{99m}Tc éthylène dicysteine).

La scintigraphie statique au ^{99m}Tc-DMSA donne, comme ces méthodes de scintigraphie rénale "dynamiques" avec "traceurs tubulaires", des informations équivalentes dans la majorité des cas, sauf dans les pathologies où la fraction de filtration n'est pas symétrique (par exemple, obstruction aiguë, hypertension rénovasculaire...) et dans les tubulopathies (par exemple, syndrome de Fanconi...).

² Hans F ; Dennen S et al. Dynamic renal imaging in obstructive renal pathology. A Technologist's guide. European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2009.

³ Guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale. <http://gbu.radiologie.fr/>

Notons que le ^{99m}Tc DMSA est plus irradiant que les traceurs dit tubulaires et, à ce titre, réservé à la recherche de séquelles de pyélonéphrites. »

- Dans l'obstruction chronique des voies excrétrices supérieures (VES) :

« La scintigraphie rénale dynamique est indiquée seulement dans des cas particuliers. Elle permet l'évaluation de la fonction relative des reins en cas d'obstruction. Sensibiliser la recherche d'une obstruction par une épreuve d'hyperdiurèse : étude dynamique avec étude de la vidange. »

- Suspicion d'hypertension artérielle réno-vasculaire (HTA-RV)

« La scintigraphie permet de calculer la fonction rénale relative.

Un test au captopril peut être réalisé dans la recherche d'une sténose de l'artère rénale fonctionnelle dans certains cas particuliers. Ce test est un indicateur de la réponse à la revascularisation. »

► Scintigraphie cérébrale

La scintigraphie cérébrale a pour objectif d'évaluer la perfusion cérébrale avec des molécules marquées au ^{99m}Tc et capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). A noter que le ^{99m}Tc -DTPA ne traverse pas la BHE normale⁴ et peut être utilisé pour explorer l'intégrité de la BHE, en particulier après des crises épileptiques⁵.

D'après les sociétés française et européenne de médecine nucléaire, la scintigraphie cérébrale peut permettre notamment d'évaluer l'étendue d'un accident vasculaire cérébral, de contribuer au diagnostic différentiel de démences ou encore de faire une évaluation pronostique de séquelles en post-traumatique immédiat^{6,7}.

La tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire sont les examens à réaliser en première intention dans la recherche de tumeurs cérébrales et la localisation d'accidents vasculaires cérébraux⁴.

► Scintigraphie pulmonaire de ventilation

La Société Européenne de Cardiologie en collaboration avec la société Européenne du système respiratoire recommande la scintigraphie planaire (ventilation/perfusion) comme technique de référence pour le diagnostic en cas d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTEC) et en cas de suspicion d'une embolie pulmonaire^{8,9}. En particulier, la scintigraphie pulmonaire de ventilation est recommandée avec l'utilisation de traceurs tels que des microparticules de carbones ou des aérosols marqués au ^{99m}Tc ainsi que des gaz marqués au ^{113}Xe ou au ^{81}Kr .

D'après le guide du bon usage des examens d'imagerie³ la scintigraphie de ventilation et de perfusion pulmonaire est indiquée dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire :

« Un examen scintigraphique pulmonaire associant le plus souvent des images de la perfusion et de la ventilation, au besoin en mode tomoscintigraphique, présente de très bonnes performances diagnostiques.

Il est en particulier réalisable chez tout patient ayant une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé, chez la femme enceinte, en cas d'insuffisance rénale et de traitement par metformine. Des résultats non caractéristiques (c'est-à-dire hors diagnostic certain d'embolie pulmonaire ou examen normal) sont à préciser par angioscanner.

Réalisé en phase initiale, un examen scintigraphique constitue une référence pour le diagnostic d'une éventuelle récurrence ultérieure et pour le contrôle de l'efficacité du traitement anticoagulant. »

⁴ RCP de TECHNISCAN DTPA

⁵ Gilad R, Lampl Y et al. SPECT-DTPA as a tool for evaluating the blood-brain barrier in post-stroke seizures. J Neurol 2012 ; 259:2041-4.

⁶ Baulieu JL, Darcourt J et al. La scintigraphie de la perfusion cérébrale V2.0. Société Française de médecine nucléaire. 2010.

⁷ Kapucu OL, Nobili F et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceuticals, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 ; 36 :2093-102.

⁸ European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. Eur heart J 2019 ;00 :1-61.

⁹ Galie N, Humbert M et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2016 ; 37, 67-119.

► Recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique

D'après le guide du bon usage des examens d'imagerie³, la scintigraphie du transit digestif est recommandée comme examen spécialisé pour « l'étude dynamique de l'évacuation gastrique ». De plus, en cas de dyspepsie et « après élimination d'une cause organique, la scintigraphie est l'examen de référence pour le diagnostic de gastroparésie ».

Le collège américain de radiologie¹⁰ recommande de privilégier l'utilisation de ^{99m}Tc DTPA comme marqueur de la phase liquide de la vidange gastrique ou de l'intestin grêle. Lorsqu'il est nécessaire d'investiguer simultanément la phase liquide et la phase solide, il n'est pas possible d'utiliser le ^{99m}Tc DTPA si la phase solide est investiguée avec du ^{99m}Tc colloïde de sulfure.

Le besoin médical dans la scintigraphie est actuellement couvert par les alternatives disponibles que sont les autres médicaments radiopharmaceutiques marqués au Technétium.

¹⁰ American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for the performance of gastrointestinal scintigraphy. Revision 2015.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECHNESCAN DTPA sont les médicaments diagnostiques utilisés dans les mêmes indications.

5.1.1 Scintigraphie rénale

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TECHNESCAN MAG 3 (bétiatide) <i>Mallinckrodt Medical B.V</i>	Non	Le TECHNESCAN MAG3, après reconstitution et marquage par une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, est destiné à l'exploration scintigraphique des troubles néphrologiques et urologiques en particulier lors des études de la perfusion et de la fonction rénale, ou du transit intra rénal et urétéral.	05/04/1995	Non disponible	Non disponible	Oui (Coll)
PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA) <i>CIS BIO International</i>	Oui	Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium ce produit peut être utilisé : a) Par voie intraveineuse : • Scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires. [...]	02/12/1998	Non disponible	Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à DTPASCINT ¹ .	Oui (Coll)
EDICIS (éthylène dicystéine) <i>CIS BIO International</i>	Non	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après radiomarquage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium et reconstitution, la solution de technétium (^{99m}Tc) – éthylène dicystéine est indiquée chez l'adulte pour la réalisation d'une scintigraphie dynamique, dans les contextes suivants : • Exploration des néphropathies et uropathies, notamment pour l'évaluation de la fonction rénale relative, de la morphologie rénale et de la perfusion rénale. • Appréciation du drainage des voies urinaires hautes.	25/05/2011	Important	V	Oui (Coll)

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Scintigraphie cérébrale

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA) <i>CIS BIO International</i>	Oui	Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium ce produit peut être utilisé : [...] a) Par voie intraveineuse : • Scintigraphies cérébrales dynamique (angioscintigraphie) et statique, lorsque la tomodesitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles. [...]	02/12/1998	Non disponible	Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à DTPASCINT ¹ .	Oui (Coll)
NEUROLITE (Bicisate de Technétium (^{99m}Tc)) <i>Lantheus EU Limited</i>	Non	Après radiomarquage à l'aide d'une solution stérile, apyrogène et sans oxydant de ^{99m}Tc pertechnétate de sodium, le technétium ^{99m}Tc -bicisate est indiqué pour la réalisation chez des patients adultes d'une tomographie par émission monophotonique (TEMP). La cible diagnostique est la détection des anomalies de la perfusion régionale cérébrale chez des patients adultes atteints d'affections du système nerveux central.	12/08/1994	Non disponible	Non disponible	Oui (Coll)
CERETEC (Exametazime) <i>GE Healthcare SAS</i>	Non	Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution d'exametazime technetée (^{99m}Tc) est indiquée chez les adultes, les enfants et les adolescents en : <u>Neurologie :</u> Le Technetium exametazime-(^{99m}Tc) est utilisé pour effectuer une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) pour la détection des anomalies de débits sanguins régionaux cérébraux. Les indications suivantes sont suffisamment documentées : • évaluation des patients en cas de suspicion de démence (diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et autres démences dégénératives). • latéralisation et localisation pré-chirurgicale des foyers épileptogènes des épilepsies partielles explorées au stade ictal; • évaluation des patients en cas de maladies cérébrovasculaires : déficit neurologique aigu non expliqué par IRM ou TDM ; évaluation et pronostic d'un accident vasculaire cérébral ; • aide au diagnostic de mort cérébrale. • évaluation de lésions cérébrales post-traumatiques	18/03/1994 et 04/09/2019	Important	V	Oui (Coll)

CERESTAB (Exametazime) GE Healthcare SAS	Non	Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution d'exametazime technetée (^{99m}Tc) est indiquée chez les adultes en : Neurologie : Le Technetium exametazime-(^{99m}Tc) est utilisé pour effectuer une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) pour la détection des anomalies de débits sanguins régionaux cérébraux. Les indications suivantes sont suffisamment documentées : - évaluation des patients en cas de suspicion de démence (diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et autres démences dégénératives) ; - latéralisation et localisation pré-chirurgicale des foyers épileptogènes des épilepsies partielles explorées au stade ictal ; - évaluation des patients en cas de maladies cérébrovasculaires : déficit neurologique aigu non expliqué par IRM ou TDM ; évaluation et pronostic d'un accident vasculaire cérébral; - aide au diagnostic de mort cérébrale. - évaluation de lésions cérébrales post-traumatiques	29/11/2000 et 04/09/2019	Important	V	Oui (Coll)
---	-----	---	--------------------------------	-----------	---	---------------

5.1.3 Scintigraphie pulmonaire

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
PULMOTEC, Creuset de graphite pour la préparation de Technegas pour inhalation <i>Cyclomedica Ireland Ltd</i>	Non	Scintigraphie des espaces alvéolaires, en particulier dans le cadre du diagnostic de l'embolie pulmonaire.	22/09/1999	Non disponible	Non disponible	Oui (Coll)
PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA) <i>CIS BIO International</i>	Oui	Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium ce produit peut être utilisé : [...] b) Par inhalation sous forme d'aérosol : Scintigraphie pulmonaire de ventilation [...]	02/12/1998	Non disponible	Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à DTPASCINT ¹	Oui (Coll)

KRYPTOSCAN, générateur de rubidium [81 Rb]/ krypton [81m Kr] pour l'éluion par l'air <i>Mallinckrodt Medical B.V.</i>	Non	Etude de la ventilation pulmonaire. En raison des faibles doses de radiation délivrées, ce produit est particulièrement indiqué pour les examens pratiqués en pédiatrie. Combinée avec la scintigraphie pulmonaire de perfusion, la scintigraphie au krypton-81m est utilisée dans le diagnostic des embolies pulmonaires. Ces études couplées de ventilation (^{81m}Kr) et de perfusion (au moyen de macro-agrégats marqués au (^{99m}Tc)) sont possibles grâce à la différence d'énergie des rayonnements gamma émis par (^{81m}Kr) et (^{99m}Tc).	08/02/1997	Non disponible	Non disponible	Oui (Coll)
--	-----	--	------------	----------------	----------------	------------

5.1.4 Scintigraphie gastro-œsophagienne

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA) <i>CIS BIO International</i>	Oui	Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium ce produit peut être utilisé : [...] c) Par voie orale : Recherche de reflux gastro œsophagien et exploration de la vidange gastrique. [...]	02/12/1998	Non disponible	Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à DTPASCINT ¹ .	Oui (Coll)

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Pour la scintigraphie cérébrale, la tomодensitométrie et l'IRM sont des comparateurs non médicamenteux cliniquement pertinents.
Pour la scintigraphie gastro-œsophagienne, l'endoscopie digestive est un comparateur non médicamenteux cliniquement pertinent.

Pour la scintigraphie rénale et la scintigraphie pulmonaire : Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECHNISCAN DTPA sont les médicaments cités dans les tableaux correspondant à chacune des indications de cette spécialité, c'est-à-dire :

- Scintigraphie rénale : PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA), EDICIS (éthylène dicystéine) et TECHNISCAN MAG 3 (bétiatide)

- Scintigraphie cérébrale : PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA), NEUROLITE (Bicisate de Technétium (^{99m}Tc), CERETEC (Exametazime), CERESTAB (Exametazime)
- Scintigraphie pulmonaire : PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA), PULMOTEC, (Creuset de graphite), KRYPTOSCAN, générateur de rubidium [^{81}Rb]/ krypton [^{81m}Kr]
- Scintigraphie gastro-oesophagienne : PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique – DTPA),

Par ailleurs, la tomodensitométrie et l'IRM dans la scintigraphie cérébrale, et l'endoscopie digestive dans la scintigraphie gastro-oesophagienne, sont des comparateurs non médicamenteux cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	Oui		Oui	Toutes les indications
Espagne	Oui		Oui	Toutes les indications
Italie	Oui		Oui	Toutes les indications

07 RESUME DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni 23 études issues de la littérature.

Plusieurs études (n =16) ont d'emblée été exclues par la Commission, en raison de leur mauvaise qualité méthodologique, associant une ou plusieurs des limites suivantes : absence de randomisation, absence de critère de jugement principal défini, étude non comparative, faible nombre de patients.

Au total, 7 études ont été retenues^{11,12,13,14,15,16,17}, dans la seule indication de la scintigraphie pulmonaire. Ces études, publiées entre 1984 et 2001 documentent l'usage de cette molécule et ne sont pas susceptibles de remettre en cause l'usage bien établi pris en compte pour l'octroi de l'AMM.

Pour rappel, l'utilisation de TECHNESCAN DTPA (acide pentétique) est considérée comme un usage bien établi pour l'ensemble des indications, d'après son AMM.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des PSUR

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées dans le dernier PSUR de TECHNESCAN DTPA, portant sur la période du 13 juillet 2013 au 21 juin 2017, n'a pas mis en évidence de signaux de tolérance.

¹¹ Alderson PO, Biello DR et al. Tc-99m-DTPA aerosol and radioactive gases compared as adjuncts to perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. Radiology 1984; 153:515-21.

¹² Trujillo NP, Pratt JP et al. DTPA aerosol in ventilation/perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. J Nucl Med 1997; 38:1781-3.

¹³ Bajc M, Olsson CG et al. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. Clin Physiol Funct Imaging 2004; 24:249-56.

¹⁴ Mayo JR, Remy-Jardin M et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. Radiology 1997; 205:447-52.

¹⁵ Van Rossum AB, Pattynama PM et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. Radiology 1996; 201:467-70.

¹⁶ van Beek EJ, Brouwers EM et al. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Clin Appl Thromb Hemost 2001; 7:87-92.

¹⁷ Kline JA, Johns KL et al. New diagnostic tests for pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2000; 35:168-180.

7.2.2 Données issues du RCP

Dans le RCP en rubrique « 4.8 Effets indésirables », il est mentionné : « Pour tous les patients, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis.

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'expérience montre que, pour ce qui est des examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

Pour la plupart des examens de médecine nucléaire à des fins de diagnostic, la dose de radiation délivrée (D.E : dose efficace) est inférieure à 20 mSv.

Quelques cas de réactions secondaires ont été rapportés : rougeurs, vertiges, dyspnée, démangeaisons, urticaire et hypotension. »

07.3 Qualité de vie

Sans objet

07.4 Discussion

La scintigraphie au technétium est considérée comme un usage établi dans les différentes indications de TECHNESCAN DTPA (acide pentétique), scintigraphie rénale, cérébrale, pulmonaire et gastro-œsophagienne. Par ailleurs TECHNESCAN DTPA est un médicament essentiellement similaire à PENTACIS.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité par rapport au PENTACIS (Pentétate de calcium trisodique).

En conséquence, TECHNESCAN DTPA contribue à répondre au besoin médical déjà couvert par PENTACIS.

07.5 Programme d'études

Sans objet

08 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

La scintigraphie est une technique d'imagerie médicale permettant d'analyser les organes et leur fonctionnement. Un médicament radiopharmaceutique est administré au patient, se fixe sur l'organe ou les tissus à explorer et émet des rayonnements captés par une gamma-caméra.

L'image obtenue est analysée par un médecin nucléaire et contribue à l'établissement d'un diagnostic chez le patient.

► Scintigraphie rénale

La scintigraphie rénale a pour objectif de visualiser l'activité rénale, et de mettre en évidence des obstacles à l'élimination², des reflux, des malformations ou cicatrices et d'évaluer le fonctionnement du rein.

D'après le guide du bon usage des examens d'imagerie³, mis à jour en 2013, la scintigraphie rénale dynamique est recommandée dans plusieurs contextes d'utilisation :

- Mesure de la fonction rénale séparée :

« Puisque la valeur de référence pour la mesure de la fonction rénale est le débit de filtration glomérulaire, la technique de référence est la scintigraphie dynamique au ^{99m}Tc-DTPA (traceur glomérulaire exclusif). Cependant en raison d'un faible "rapport signal/bruit" du ^{99m}Tc DTPA en cas d'insuffisance rénale, une technique alternative est aujourd'hui préférée, la scintigraphie dynamique aux "traceurs dits tubulaires", notamment le ^{99m}Tc-MAG3 (et ses génériques) ou le ^{99m}Tc ethylene dicysteine). La scintigraphie statique au ^{99m}Tc-DMSA donne, comme ces méthodes de scintigraphie rénale "dynamiques" avec "traceurs tubulaires", des informations équivalentes dans la majorité des cas, sauf dans les pathologies où la fraction de filtration n'est pas symétrique (par exemple, obstruction aiguë, hypertension rénovasculaire...) et dans les tubulopathies (par exemple, syndrome de Fanconi...). Notons que le ^{99m}Tc DMSA est plus irradiant que les traceurs dit tubulaires et, à ce titre, réservé à la recherche de séquelles de pyélonéphrites. »

- Dans l'obstruction chronique des voies excrétrices supérieures (VES):

« La scintigraphie rénale dynamique est indiquée seulement dans des cas particuliers. Elle permet l'évaluation de la fonction relative des reins en cas d'obstruction. Sensibiliser la recherche d'une obstruction par une épreuve d'hyperdiurèse : étude dynamique avec étude de la vidange. »

- Suspicion d'hypertension artérielle réno-vasculaire (HTA-RV)

« La scintigraphie permet de calculer la fonction rénale relative.

Un test au captopril peut être réalisé dans la recherche d'une sténose de l'artère rénale fonctionnelle dans certains cas particuliers. Ce test est un indicateur de la réponse à la revascularisation. »

► Scintigraphie cérébrale

La scintigraphie cérébrale a pour objectif d'évaluer la perfusion cérébrale avec des molécules marquées au ^{99m}Tc et capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). A noter que le ^{99m}Tc-DTPA ne traverse pas la BHE normale⁴ et peut être utilisé pour explorer l'intégrité de la BHE, en particulier après des crises épileptiques⁵.

D'après les sociétés française et européenne de médecine nucléaire, la scintigraphie cérébrale peut permettre notamment d'évaluer l'étendue d'un accident vasculaire cérébral, de contribuer au diagnostic différentiel de démences ou encore de faire une évaluation pronostique de séquelles en post-traumatique immédiat^{6,7}.

La tomodesintométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire sont les examens à réaliser en première intention dans la recherche de tumeurs cérébrales et la localisation d'accidents vasculaires cérébraux⁴.

► Scintigraphie pulmonaire de ventilation

La Société Européenne de Cardiologie en collaboration avec la société Européenne du système respiratoire recommande la scintigraphie planaire (ventilation/perfusion) comme technique de référence pour le diagnostic en cas d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HPTC) et en cas de suspicion d'une embolie pulmonaire^{8,9}. En particulier, la scintigraphie pulmonaire de ventilation est recommandée avec l'utilisation de traceurs tels que des microparticules de carbones ou des aérosols marqués au ^{99m}Tc ainsi que des gaz marqués au ¹¹³Xe ou au ⁸¹Kr.

D'après le guide du bon usage des examens d'imagerie³ la scintigraphie de ventilation et de perfusion pulmonaire est indiquée dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire :

« Un examen scintigraphique pulmonaire associant le plus souvent des images de la perfusion et de la ventilation, au besoin en mode tomoscintigraphique, présente de très bonnes performances diagnostiques.

Il est en particulier réalisable chez tout patient ayant une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé, chez la femme enceinte, en cas d'insuffisance rénale et de traitement par metformine. Des résultats non caractéristiques (c'est-à-dire hors diagnostic certain d'embolie pulmonaire ou examen normal) sont à préciser par angioscanner.

Réalisé en phase initiale, un examen scintigraphique constitue une référence pour le diagnostic d'une éventuelle récurrence ultérieure et pour le contrôle de l'efficacité du traitement anticoagulant. »

► Recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique

D'après le guide du bon usage des examens d'imagerie³, la scintigraphie du transit digestif est recommandée comme examen spécialisé pour « l'étude dynamique de l'évacuation gastrique ». De plus, en cas de dyspepsie et « après élimination d'une cause organique, la scintigraphie est l'examen de référence pour le diagnostic de gastroparésie ».

Le collège américain de radiologie¹⁰ recommande de privilégier l'utilisation de ^{99m}Tc DTPA comme marqueur de la phase liquide de la vidange gastrique ou de l'intestin grêle. Lorsqu'il est nécessaire d'investiguer simultanément la phase liquide et la phase solide, il n'est pas possible d'utiliser le ^{99m}Tc DTPA si la phase solide est investiguée avec du ^{99m}Tc colloïde de sulfure.

Place de TECHNESCAN DTPA (acide pentétique) dans la stratégie diagnostique

TECHNESCAN DTPA (acide pentétique) est un radiopharmaceutique de référence, au même titre que PENTACIS lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie au ^{99m}Tc.

A noter que le ^{99m}Tc-DTPA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique normale et dans la scintigraphie cérébrale il ne peut être utilisé que pour explorer l'intégrité de la BHE.

Le guide du bon usage des examens d'imagerie³ est à consulter pour connaître l'examen diagnostique le plus pertinent à réaliser selon la situation du patient.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité des maladies est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les maladies recherchées par ^{99m}Tc -TECHNESCAN DTPA sont des maladies pouvant être graves en engageant le pronostic vital et/ou en altérant profondément la qualité de vie.

► Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe d'autres examens d'imagerie et d'autres médicaments radiopharmaceutiques.

► TECHNESCAN DTPA est un radiopharmaceutique de référence, au même titre que PENTACIS lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie au ^{99m}Tc . A noter que le ^{99m}Tc -DTPA ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique normale et dans la scintigraphie cérébrale il ne peut être utilisé que pour explorer l'intégrité de la BHE.

Le guide du bon usage des examens d'imagerie est à consulter pour connaître l'examen diagnostique le plus pertinent à réaliser selon la situation du patient.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la potentielle gravité des maladies identifiée à l'issue des résultats d'exploration,
- du besoin médical dans la scintigraphie actuellement couvert par les alternatives disponibles que sont les autres médicaments radiopharmaceutiques marqués au Technétium.
- de l'usage bien établi de TECHNESCAN DTPA mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
- de sa contribution à répondre à un besoin déjà couvert,

TECHNESCAN DTPA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TECHNESCAN DTPA est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'un usage bien établi dans la scintigraphie et du statut « essentiellement similaire » de TECHNESCAN DTPA par rapport à PENTACIS,
- de l'absence d'étude comparative réalisée spécifiquement avec TECHNESCAN DTPA qui ne permet pas d'apprécier l'apport diagnostique attribuable à TECHNESCAN DTPA,
- du besoin médical couvert dans la scintigraphie par les alternatives disponibles,

la Commission considère que TECHNESCAN DTPA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus les autres médicaments radiopharmaceutiques marqués au Technétium.

09.3 Population cible

La population cible de TECHNESCAN DTPA correspond aux patients pour lesquels l'un des examens suivants doit être réalisé :

- scintigraphie rénale dynamique pour l'étude de la perfusion, de la fonction rénale et des voies urinaires ou détermination du débit de filtration glomérulaire ;
- scintigraphies cérébrales dynamiques (angioscintigraphie) et statiques, lorsque la tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ne sont pas disponibles.
- scintigraphie pulmonaire de ventilation
- recherche de reflux gastro-œsophagien et exploration de la vidange gastrique

Face au contexte d'utilisation en lien avec un type d'examen diagnostique particulier et non pas une maladie ou des caractéristiques patients clairement identifiables et exploitables, il n'a pas été retrouvé de données épidémiologiques spécifiques à cette population.

La population cible a donc été approchée à partir des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de cette base de données, en faisant l'hypothèse que la prise en charge dans ces indications de scintigraphie soit stable.

L'analyse de la base nationale de données PMSI a permis d'identifier sur l'année 2018, 24 940 séjours d'hospitalisation pour des patients uniques (Cf liste des actes en Annexe) :

- avec 589 actes de tomoscintigraphie de perfusion cérébrale (code CCAM : ACQL007 et ACQL008), correspondant à 581 patients.
- avec 20 630 actes de scintigraphie pulmonaire de ventilation (code CCAM : GFQL001, GFQL002, GFQL004, GFQL006), correspondant à 20 035 patients.
- avec 216 actes de scintigraphie du transit gastrique (code CCAM : HFQL001, HFQL002, HFQL003, HFQL004), correspondant à 213 patients.
- avec 4292 actes de scintigraphie rénale ou épreuve de filtration glomérulaire (code CCAM : JAQL001, JAQL003, JAQL004, JAQL005, JAQL006, JAQL007, JVQF002, JVQF003, JVQF005, JVQF008, JVQP003), correspondant à 4111 patients.

Conclusion :

La population cible de TECHNESCAN DTPA peut être estimée au maximum à 25 000 patients.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11 mars 2020	
Parties prenantes / expertise externe	Non	
Présentations concernées	<u>TECHNESCAN DTPA, trousse pour la préparation de la solution injectable de pentétate de technétium (^{99m}Tc)</u> 5 flacons en verre (CIP : 34009 560 992 9 0)	
Demandeur	CIS BIO INTERNATIONAL	
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 06/07/1998	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament radiopharmaceutique	
Code ATC	V	Divers
	V09	Radiopharmaceutiques à usage diagnostique
	V09C	Système rénal
	V09CA	Dérivés du technetium (^{99m} Tc)
	V09CA01	^{99m} Tc – Technetium-acide pentétique
	V09E	Système respiratoire
	V09EA	Dérivés du technetium (^{99m} Tc) inhalés
	V09EA01	^{99m} Tc – Technetium-acide pentétique
	Pas de code ATC pour la scintigraphie gastro-oesophagienne et la scintigraphie cérébrale	

Tableau 1: Actes associés à l'utilisation de TECHNESCAN DTPA

Code CCAM	Libellé de l'acte
Scintigraphie rénale	
JVQF002	Épreuve de filtration glomérulaire rénale par administration de substance exogène, avec recueil urinaire
JVQF003	Épreuve de filtration glomérulaire rénale par administration de substance exogène avec étude du débit plasmatique rénal, avec recueil urinaire
JVQF005	Épreuve de filtration glomérulaire rénale par administration de substance exogène, avec recueil urinaire, avec épreuve de stimulation
JVQF006	Épreuve de filtration glomérulaire rénale par administration de substance exogène, sans recueil urinaire
JVQF008	Épreuve de filtration glomérulaire rénale par administration de substance exogène, sans recueil urinaire, avec épreuve de stimulation
JVQP003	Étude du débit plasmatique rénal, avec recueil urinaire
Scintigraphie cérébrale	
ACQL007	Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale sans test d'activation
ACQL008	Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale après épreuve pharmacodynamique
Scintigraphie pulmonaire	
GFQL001	Tomoscintigraphie pulmonaire de ventilation
GFQL002	Tomoscintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion
GFQL004	Scintigraphie pulmonaire de ventilation
GFQL006	Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion
Scintigraphie gastro-oesophagienne	
HFQL001	Scintigraphie du transit gastrique ou duodénal par substances solide et liquide avec épreuve pharmacologique
HFQL002	Scintigraphie du transit gastrique ou duodénal par substance solide ou liquide sans épreuve pharmacologique
HFQL003	Scintigraphie du transit gastrique ou duodénal par substance solide ou liquide avec épreuve pharmacologique
HFQL004	Scintigraphie du transit gastrique ou duodénal par substances solide et liquide sans épreuve pharmacologique