



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

régadénoson
RAPISCAN 400 microgrammes, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement à des fins diagnostiques en tant qu'agent de stress pharmacologique pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie diagnostique de la FFR comprenant l'adénosine en hors AMM.

► Quelle place dans la stratégie diagnostique ?

Les patients concernés par la FFR sont uniquement ceux suspectés d'avoir une coronaropathie stable en cas de lésions pluritronculaires ou de lésions intermédiaires pour lesquelles les examens antérieurs n'ont pas été contributifs ou n'ont pu être réalisés.

Pour induire l'hyperémie chez le patient dans le cadre de la mesure de la FFR, l'adénosine, bien que ne disposant pas d'AMM dans cette indication, est la spécialité de référence pour cet examen, recommandée par la société européenne de cardiologie dès lors que les techniques non invasives sont contre-indiquées, non disponibles ou qu'elles ne permettent pas d'établir un diagnostic.

Place du médicament

RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine (bien que hors AMM) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RAPISCAN (régadénoson) est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pendant : la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues »
SMR	Faible
ASMR	Compte tenu : - de la corrélation observée ($0,97 \pm 0,03$) sur les mesures de la fraction du flux de réserve (FFR) par rapport à l'adénosine dans une méta-analyse, - de la pertinence de la corrélation de la FFR comme critère de jugement, s'agissant de l'examen diagnostique qui oriente la prise en charge des patients, - de l'absence de données de supériorité de l'efficacité de RAPISCAN (régadénoson) par rapport à l'adénosine, - de l'incertitude sur la tolérance étant donné que l'hyperémie peut être prolongée avec RAPISCAN (régadénoson) jusqu'à 10 minutes, - du besoin médical déjà partiellement couvert par l'adénosine, utilisée hors AMM, la commission de la Transparence considère que RAPISCAN (régadénoson) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de la FFR comprenant l'adénosine en hors AMM.
ISP	Il n'est pas attendu d'intérêt en termes de santé publique pour RAPISCAN (régadénoson) dans cette indication
Place dans la stratégie diagnostique	Compte tenu des données disponibles et de la corrélation observée par rapport à l'adénosine, RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine (bien que hors AMM) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.
Population cible	La population cible de RAPISCAN (régadénoson) est estimée au maximum à 25 100 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités à des fins diagnostiques en tant qu'agent de stress pharmacologique « pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues ».

RAPISCAN (régadénoson) a obtenu l'AMM dans cette indication le 23 janvier 2019.

RAPISCAN (régadénoson) est un vasodilatateur sélectif des récepteurs A2A de l'adénosine, présents sur la paroi des vaisseaux sanguins du cœur (cf. rubrique 5. Propriétés pharmacologiques du RCP).

Dans son avis du 20 novembre 2013, la Commission avait évalué RAPISCAN (régadénoson), en tant qu'agent de stress pharmacologique dans l'indication de « scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate » et avait considéré que le service médical rendu (SMR) était faible dans cette indication et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V).

L'administration de RAPISCAN (régadénoson) est associée à l'acte « Mesure du flux de réserve coronarien [FFR] au cours d'une artériographie coronaire » (code CCAM : DDQF202).

Cet acte a été évalué par le service évaluation des actes professionnels de la HAS en avril 2015¹ qui a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable de la mesure de la FFR « en cas de lésions pluritronculaires ou de lésions intermédiaires pour lesquelles les examens antérieurs n'ont pas été contributifs ou n'ont pu être réalisés ».

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pendant :

- la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.
- **la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.** »

03 POSOLOGIE / AUTRES RUBRIQUES DU RCP

▮ Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

« Le traitement par RAPISCAN doit être administré exclusivement dans un établissement médical disposant d'un matériel de surveillance et de réanimation cardiaques.

Posologie

La dose recommandée est de 400 microgrammes de régadénoson (5 ml) en une injection unique administrée dans une veine périphérique ; aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel n'est nécessaire.

[...]

¹ HAS Service évaluation des actes professionnels. Mesure de la fraction du flux de réserve coronarien FFR lors d'une coronarographie. Argumentaire. Avril 2015

Utilisation répétée

Utilisation pendant une FFR : ce produit ne doit pas être administré plus de deux fois, à intervalle d'au moins 10 minutes, sur une période de 24 heures. En cas de deux administrations à intervalle d'au moins 10 minutes, sur une période de 24 heures, les données de sécurité complètes pour la deuxième injection de Rapiscan ne sont pas disponibles².

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du régadénoson chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Sujet âgé/ Insuffisance hépatique / Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration

[...]

Fraction du flux de réserve (FFR) :

- Rapiscan doit être administré en injection rapide de 10 secondes dans une veine périphérique, à l'aide d'un cathéter ou d'une aiguille de calibre 22.
- 10 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) doivent être administrés immédiatement après l'injection de Rapiscan.
- La FFR doit être mesurée comme la valeur la plus faible de Pd/Pa obtenue pendant l'hyperémie à l'état d'équilibre. »

04 BESOIN MEDICAL

La mesure de la fraction du flux de réserve coronarien (FFR) a pour objectif d'évaluer l'importance de la sténose de l'artère coronaire.

D'après l'argumentaire de 2015 du Service Evaluation Des Actes Professionnels de la HAS, les patients concernés par cet acte sont uniquement ceux suspectés d'avoir une coronaropathie stable « en cas de lésions pluritronculaires ou de lésions intermédiaires pour lesquelles les examens antérieurs n'ont pas été contributifs ou n'ont pu être réalisés ». Il a été conclu dans cet argumentaire que « le bénéfice à un an de suivi pour ces patients est une diminution de la survenue des événements cardiaques graves quand la décision d'angioplastie par stent actif a été guidée par la mesure de FFR (*versus* une stratégie basée sur les résultats de coronarographie sans mesure de FFR) selon l'essai randomisé multicentrique FAME I.¹»

Avant de réaliser une mesure de la FFR, d'autres actes et examens biologiques ont déjà été réalisés chez le patient et ont permis de mieux caractériser la maladie coronarienne, sans pouvoir conclure sur la prise en charge à proposer au patient³.

La FFR est un ratio, mesuré dans des conditions d'hyperémie, basé sur le rapport entre le flux mesuré dans une artère coronaire en aval de la sténose et le flux coronarien en amont de la sténose. Plus la valeur de FFR décroît, plus la sévérité de la sténose est importante : il est établi qu'une FFR inférieure ou égale à 0,80 induit une ischémie en aval et oriente vers une prise en charge par revascularisation par angioplastie, tandis qu'une FFR supérieure à 0,80 ne justifie pas une angioplastie. La mesure de la FFR contribue donc à caractériser la maladie coronarienne et orienter la prise en charge du patient.

Pour induire l'hyperémie chez le patient dans le cadre de la mesure de la FFR, l'adénosine, bien que ne disposant pas d'AMM dans cette indication, est la spécialité de référence recommandée par

² L'indication de l'AMM précise donc qu'il ne doit pas être prévu de faire des mesures répétées de FFR.

³ Actes et prestations -Affection de longue durée. ALD n°13 Maladie coronarienne stable. Haute Autorité de Santé. Novembre 2017

la société européenne de cardiologie⁴. L'adénosine induit une hypérémie reproductible, avec survenue et arrêt rapide par activation des récepteurs A2A de l'adénosine⁵. Toutes les études de développement de la technique de la FFR (DEFER, FAME I et FAME II) ont été effectuées avec l'adénosine¹.

Les recommandations préconisent une administration par voie intracoronaire (bolus de 100-150 µg dans la coronaire gauche ou 50-100 µg dans la coronaire droite), mais en pratique la voie intraveineuse en perfusion de 140 µg/kg/min, est souvent préférée.

Les effets indésirables de l'adénosine sont connus, et sont liés à son manque de sélectivité au récepteur A2A étant donné une fixation également sur les récepteurs A1, A2B, et A3. L'adénosine est susceptible de provoquer à court terme des troubles respiratoires, cardiaques et vasculaires avec notamment : essoufflement, dyspnée, inconfort thoracique, hypotension artérielle, bloc de conduction cardiaque. En cas d'hypotension artérielle sévère, l'administration intraveineuse d'aminophylline ou de théophylline peut être nécessaire⁶.

Tel que recommandé par la société européenne de cardiologie (ESC) et l'association européenne de chirurgie cardio-thoracique (EACTS) une autre technique, iwFR, (instantaneous wave-free ratio) permet de réaliser la mesure d'un gradient diastolique à l'état basal (pression distale/ pression aortique) avec un logiciel spécifique, ne nécessitant pas de vasodilatation systématique⁷, et donc sans administration d'adénosine ou autre agent de stress. Il n'y a pas eu d'évaluation comparative des techniques de la FFR versus iwFR.

Dans l'indication de la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par l'adénosine en hors AMM. Il persiste un besoin à disposer de médicaments autorisés efficaces et plus sélectifs, apportant un meilleur profil de tolérance dans la FFR.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RAPISCAN (régadénoson) sont les médicaments utilisés comme agent de stress pharmacologique au cours d'une angiographie coronaire dans le cadre de la mesure de la FFR. Aucune spécialité autre que RAPISCAN (régadénoson) ne dispose d'une AMM dans cette indication.

Les spécialités à base d'adénosine sont recommandées par voie intracoronarienne, mais n'ont pas l'AMM dans cette indication⁴.

Les spécialités ADENOSCAN⁸ et KRENOSIN⁹ (laboratoire Sanofi-Aventis) à base d'adénosine sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de RAPISCAN (régadénoson).

⁴ Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013 ; 34 :2949-3003

⁵ CHMP extension of indication variation assessment report de RAPISCAN (régadénoson) (regadénoson). Procedure N°: EMEA/H/C/00176/III/0027 du 13 Décembre 2018.

⁶ RCP d'ADENOSCAN (adenosine) 30 mg/10 ml, solution pour perfusion.

⁷ Neumann FJ, Sousa-Uva M et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019 ; 40 :87-165

⁸ Indication d'ADENOSCAN d'après le RCP : « vasodilatateur coronarien destiné à être utilisé lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée ».

⁹ Indication de KRENOSIN d'après le RCP : « Adultes : Conversion rapide en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles, y compris celles associées à une voie accessoire (syndrome de Wolff-Parkinson-White).

Aide au diagnostic des tachycardies à complexes larges ou fins. Bien que l'adénosine ne soit pas efficace dans le traitement du flutter auriculaire, de la fibrillation auriculaire et des tachycardies ventriculaires, le ralentissement de la conduction au niveau auriculo-ventriculaire peut faciliter l'analyse de l'activité auriculaire.

Population pédiatrique : Conversion rapide en rythme sinusal normal des tachycardies paroxystiques supraventriculaires chez les enfants âgés de 0 à 18 ans.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La technique de l'iwFR, (instantaneous wave-free ratio) permet de réaliser la même mesure, sans vasodilatation systématique⁷. Néanmoins peu de données sont disponibles pour évaluer cette technique qui n'est donc pas considérée comme un CCP.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RAPISCAN (régadénoson) sont les spécialités à base d'adénosine, recommandées par les sociétés savantes mais utilisées hors AMM dans l'indication évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non	Population(s)
Royaume-Uni	- Pas de remboursement spécifique du produit. - Produit financé dans le coût de l'acte	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	- Pas de remboursement spécifique du produit. - Produit financé dans le coût de l'acte	Celle de l'AMM
Belgique	Pas de remboursement spécifique du produit.	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	- Pas de remboursement spécifique du produit. - Produit financé dans le coût de l'acte	Celle de l'AMM
Grèce	Oui	Celle de l'AMM
Slovénie	Oui	Celle de l'AMM
Suisse	Oui	Celle de l'AMM

Aux Etats-Unis RAPISCAN (régadénoson) n'a pas l'AMM dans l'indication évaluée.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	20/11/2013 (inscription)
Indication	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate. »
SMR	« Le service médical rendu de RAPISCAN est faible. »
Place dans la stratégie thérapeutique	« RAPISCAN constitue un nouvel agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez les patients ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate. »
ASMR	« RAPISCAN en tant qu'agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez des patients atteints d'une coronaropathie ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante). »
Etudes demandées	« Non applicable. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RAPISCAN (régadénoson) repose sur 5 études monocentriques, 1 méta-analyse et 2 analyses groupées réalisées chez des patients avec une sténose coronaire et pour lesquels une mesure de la FFR était prévue :

- une étude de phase III, à l'initiative du laboratoire, NCT01809743, publiée par Van Nunen et al¹⁰ en 2015, randomisée, monocentrique, comparative, intra-patient, de non-infériorité ayant inclus 100 patients. Le plan d'analyse statistique de cette étude a été conçu pour comparer la mesure de la FFR lors d'une administration de régadénoson par voie périphérique versus une administration par voie centrale. L'AMM de RAPISCAN (régadénoson) autorisant une administration exclusivement par voie périphérique, cette comparaison ne sera pas présentée. Cependant dans cette étude, et malgré de nombreuses limites, une comparaison de la mesure de la FFR considérée exploratoire du régadénoson versus l'adénosine est également disponible et sera décrite.
- 4 études prospectives, monocentriques, non-randomisées, en ouvert, avec administration périphérique d'adénosine puis régadénoson avec une comparaison intra-patient de la mesure de la FFR :
 - o 57 patients dans l'étude de Prasad et al¹¹, 2014, avec un plan d'analyse statistique prévoyant une répartition du risque α .
 - o 25 patients dans l'étude Nair PK et al¹², 2011, sans répartition du risque α , avec des données considérées exploratoires.
 - o 20 patients dans l'étude d'Arumugham P et al¹³, 2013, sans répartition du risque α , avec des données considérées exploratoires.
 - o 46 patients dans l'étude NCT01482169 d'Edward JA et al¹⁴, 2018. Cette étude s'est notamment intéressée à la comparaison entre la mesure de la FFR avec l'adénosine ou avec le régadénoson. Le plan d'analyse statistique de cette étude ne prévoyait pas de répartition du risque α , les données sont donc uniquement exploratoires.
- l'analyse groupée de Stolker et al¹⁵, 2015, s'intéressant à la comparaison de la mesure de la FFR entre le régadénoson et l'adénosine, qui comprend notamment les 3 études présentées ci-dessus -Nair PK et al, Arumugham P et al, Prasad et al - et 2 cohortes de 21 et 25 patients, soit un total de 149 patients.
- une analyse ancillaire, ad hoc, évaluant la non-infériorité de la mesure de la FFR avec régadénoson par rapport à l'adénosine regroupant les données de Van Nunen et al et l'analyse groupée de Stolker et al, avec un total de 249 patients.
- une méta-analyse de Lee JZ et al¹⁶, 2018, s'intéressant à la comparaison de la mesure de la FFR entre le régadénoson et l'adénosine qui comprend également les 4 études suivantes : Van Nunen et al, Nair PK et al, Arumugham P et al, Prasad et al avec un total de 202 patients.

Le laboratoire a déposé 2 autres études qui ne seront pas détaillées pour les raisons suivantes :

¹⁰ Van Nunen LX, Lenders GD et al. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. *EuroIntervention* 2015 ;11 :905-13.

¹¹ Prasad A, Zareh M et al. Use of Regadenoson for Measurement of Fractional Flow Reserve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014 ; 83: 369-74.

¹² Nair PK, Marroquin OC et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011 ; 4:1085-92.

¹³ Arumugham P, Figueredo VM, et al. Comparison of intravenous adenosine and intravenous regadenoson for the measurement of pressure-derived coronary fractional flow reserve. *EuroIntervention* 2013 ; 8:1166-71.

¹⁴ Edward JA, Lee JH et al. Intravenous regadenoson with aminophylline reversal is safe and equivalent to intravenous adenosine infusion for fractional flow reserve measurements. *Clinical Cardiology*; 2018;41:1348-1352

¹⁵ Stolker JM, Lim JM et al. Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory. *Cardiovasc Revasc Med* 2015 ; 16:266-71.

¹⁶ Lee JZ, Singh N et al. Comparison of regadenoson and nitroprusside to adenosine for measurement of fractional flow reserve: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2018 ; 19:186-74.

- l'analyse groupée de Lim WH et al¹⁷ qui a été réalisée sur la base de 4 études déjà publiées avec 656 lésions et dont l'objectif était d'étudier les mesures de la FFR selon différentes méthodes (avec le nicorandil, le régadénoson et différentes voies d'administration et dosage d'adénosine). Parmi ces 4 études, se trouvait l'étude de Van Nunen et al, et il s'agit de la seule des 4 études dans laquelle le régadénoson était utilisé (n = 100 patients), avec une comparaison exploratoire à l'adénosine. Par conséquent, cette étude n'apporte pas d'éclairage supplémentaire à celle de Van Nunen et al seule et ne sera pas détaillée.
- L'étude de tolérance de Townsend et al¹⁸, d'escalade de dose, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèle versus placebo chez 36 patients sains. Cette étude n'est pas retenue car le régadénoson est administré de manière répétée (hors AMM) et qu'elle ne concerne pas la mesure de la FFR.

A noter qu'une même étude a pu être incluse à la fois dans la méta-analyse et les analyses groupées. Il y a donc un risque de redondance de l'information, pouvant conduire à surestimer l'expérience réelle et la quantité d'information disponible sur la spécialité.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes monocentriques en ouvert sur la mesure de la FFR

8.1.1.1 Etude de phase III de Van Nunen et al¹⁰, 2015

Il s'agit d'une étude de phase III, à l'initiative du laboratoire (NCT01809743), de non-infériorité, randomisée, monocentrique, en ouvert avec comparaison intra-patient, conçue pour comparer en analyse principale la mesure de la FFR lors d'une administration de régadénoson par voie périphérique versus une administration par voie centrale. Etant donné que l'AMM de RAPISCAN (régadénoson) autorise une administration exclusivement par voie périphérique, cette comparaison n'a pas été retenue.

Une analyse secondaire et exploratoire prévue au protocole avait pour objectif de comparer le régadénoson à l'adénosine sachant que la randomisation n'était pas prévue entre ces 2 groupes ; celle-ci sera décrite.

► Méthodes

Les patients inclus ne devaient avoir les caractéristiques suivantes :

- Rétrécissement aortique sévère
- Bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré connu
- Infarctus du myocarde aigu (moins de 5 jours)
- Créatine kinase >1000 U/L
- Bradycardie (<50 bpm)
- Hypotension sévère
- Vaisseaux coronaires calcifiés ou extrêmement tortueux
- Antécédents d'asthme sévère

D'après le plan d'analyse statistique, les patients étaient randomisés en 4 groupes de 25 patients comme présenté dans la Figure 1. A noter qu'il ne s'agit pas d'un plan croisé, étant donné que l'adénosine a systématiquement été administrée en premier introduisant un biais de période-effet.

La séquence de traitement était définie comme suit :

- Phase 1 : Administration d'adénosine, 140 µg/kg/min pour tous les patients, par voie IV centrale, jusqu'à atteindre l'hypérémie maximale et la maintenir pendant 30 secondes pour réaliser les mesures de la FFR.

¹⁷ Lim WH, Koo BK et al. Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. Catheter Cardiovasc Interv 2015; 85:970–6.

¹⁸ Townsend R, Desai A et al. Safety and tolerability of intravenous regadenoson in healthy subjects: a randomized repeat-dose, placebo-controlled study. J Nucl Cardiol 2017; 24:57-65.

- Phase 2 : Administration de régadénoson, 400 µg en bolus central pour les patients du groupe ou périphérique, puis réaliser les mesures de la FFR une fois l'hypérémie maximale atteinte.
- Phase 3 : Administration d'adénosine, 140 µg/kg/min, par voie IV centrale, jusqu'à atteindre l'hypérémie maximale et la maintenir pendant 30 secondes pour réaliser les mesures de la FFR.
- Phase 4 : Administration de régadénoson, 400 µg en bolus central ou périphérique, puis réaliser les mesures de la FFR une fois l'hypérémie maximale atteinte.

La décision de réaliser une seconde administration de régadénoson (phase 4) était laissée à la discrétion du médecin (à noter que dans l'indication d'AMM obtenue pour RAPISCAN, l'administration répétée n'est pas souhaitée). Cependant, en cours d'étude, et sans que cela soit mentionné dans le protocole il a été établi que lorsque la durée d'hypérémie maximale pour la phase 2 était supérieure à 10 minutes, la seconde administration de régadénoson (phase 4) ne devait pas être réalisée.

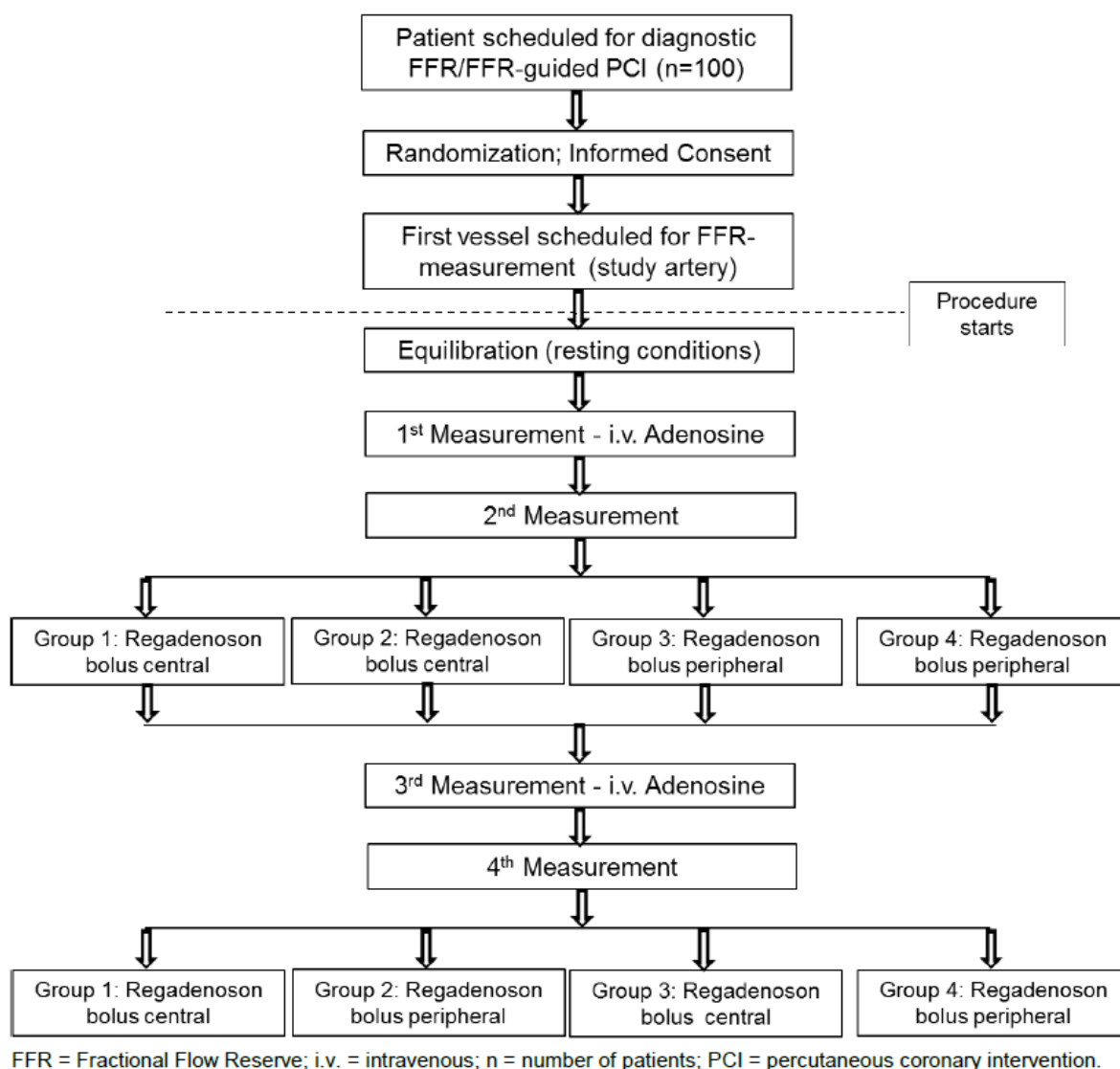


Figure 1: Répartition des groupes et séquences de traitement dans l'étude de Van Nunen et al.

Le critère de jugement principal était la mesure de la FFR dans une comparaison entre les groupes régadénoson en bolus central et régadénoson en bolus périphérique afin de démontrer la non-infériorité de l'injection par voie périphérique. Néanmoins cette comparaison, d'intérêt limité, ne sera pas décrite.

Ce critère a été utilisé dans l'analyse secondaire exploratoire de comparaison entre régadénoson et adénosine qui sera décrite à titre informatif. Pour cette analyse, il a été estimé que les mesures de la FFR ne devaient pas différer d'un écart-type supérieur à 0,04 pour être considérées similaires.

Résultats :

Effectifs

Au total, 100 patients ont été inclus dans l'étude entre janvier et octobre 2013.

Tous les patients ont reçu 2 fois l'adénosine (phase 1 et 3) et 88 patients ont reçu 2 fois le régadénoson (phase 2 et 4). En phase 4, 12 patients n'ont pas reçu à nouveau le régadénoson à cause d'une hyperémie persistante (> 10 minutes) lors de la 1^{ère} administration de régadénoson.

Ils ont été exclus de l'analyse de l'efficacité, bien que le protocole ne prévoyait pas la gestion de ces déviations.

Par ailleurs, la mesure de la FFR n'a pas pu être réalisée chez 1 patient en phase 1 et 1 patient en phase 2 pour des raisons inhérentes au capteur de pression.

Enfin, 5 autres patients qui avaient eu une hyperémie persistante (> 10 minutes) lors de la 1^{ère} administration de régadénoson (phase 2) ont quand même reçu une 2^{nde} administration de régadénoson (phase 4), justifiée par le fait que les patients ne se soient pas plaints d'inconfort.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 66 ± 8 ans et 75 % des patients étaient des hommes. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 8 ci-après.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de Van Nunen

	Groupe 1 (N = 25)	Groupe 2 (N = 25)	Groupe 3 (N = 25)	Groupe 4 (N = 25)	Total (N = 100)
Age, ans					
Moyenne $\pm$ Ecart-type	67,0 $\pm$ 8,0	64,0 $\pm$ 7,0	68,0 $\pm$ 7,0	64,0 $\pm$ 8,0	66,0 $\pm$ 8,0
Médiane	66,0 (51-77)	65,0 (49-79)	67,0 (51-79)	66,0 (47-80)	66,0 (47-80)
Sexe, n (%)					
Masculin	19 (76,0)	19 (76,0)	17 (68,0)	20 (80,0)	75 (75,0)
Féminin	6 (24,0)	6 (24,0)	8 (32,0)	5 (20,0)	25 (25,0)
Localisation de la sténose pour laquelle la FFR est mesurée, n (%)					
Artère coronaire droite	2 (8)	5 (20)	5 (20)	7 (28)	19 (19)
Tronc commun de l'artère coronaire gauche	1 (4)	1 (4)	3 (12)	2 (8)	7 (7)
Artère interventriculaire antérieure	17 (68)	14 (56)	12 (48)	11 (44)	54 (54)
Artère circonflexe	5 (20)	5 (20)	5 (20)	5 (20)	20 (20)
Nombre d'artères avec sténose chez le patient, n (%)					
1	8 (32)	9 (36)	7 (28)	9 (36)	33 (33)
2	11 (44)	8 (32)	11 (44)	13 (52)	43 (43)
3	6 (24)	8 (32)	7 (28)	3 (12)	24 (24)
Antécédent médicaux					
Syndrome coronarien aigu dans les 3 mois précédant l'inclusion	8 (32)	7 (28)	8 (32)	8 (32)	31 (31)
Diabète	8 (32)	4 (16)	4 (16)	5 (20)	21 (21)
Hypertension artérielle	15 (60)	14 (56)	15 (60)	10 (40)	54 (54)
Histoire familiale de maladie coronarienne	5 (20)	12 (48)	9 (36)	7 (28)	33 (33)
Hypercholestérolémie	9 (36)	10 (40)	13 (52)	4 (16)	36 (36)
Sévérité de la sténose					
> 90 %	2 (8)	2 (8)	2 (8)	0	6 (6)
70- 90 %	6 (24)	3 (12)	6 (24)	5 (20)	20 (20)
50 -70 %	7 (28)	9 (36)	9 (36)	13 (52)	38 (38)
30-50 %	10 (40)	11 (44)	7 (28)	7 (28)	35 (35)

Comparaison exploratoire sur les critères de jugement entre adénosine et régadénoson

Mesure de la FFR et taux de corrélation

La valeur médiane de la FFR a été d'environ 0,75 dans l'ensemble des 4 groupes et des 4 phases avec une différence moyenne de $0,00 \pm 0,01$ entre la mesure de la FFR lors d'une administration d'adénosine par voie centrale versus l'administration de régadénoson (par voie centrale ou périphérique). Le détail des mesures de la FFR en fonction des 4 phases de traitement est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats des mesures de la FFR en fonction des 4 phases de traitement par adénosine et régadénoson

	Résultat sur la FFR pour l'ensemble des patients
Phase 1 : après la première administration d'adénosine	
n	99
Moyenne $\pm$ Ecart-type	0,76 $\pm$ 0,12
Médiane	0,76 (0,41 – 0,96)
Phase 3 : après la deuxième administration d'adénosine	
n	100
Moyenne $\pm$ Ecart-type	0,75 $\pm$ 0,12
Médiane	0,76 (0,40 – 0,96)
Phase 2 : après la première administration de régadénoson	
n	99
Moyenne $\pm$ Ecart-type	0,76 $\pm$ 0,12
Médiane	0,76 (0,41 – 0,96)
Phase 4 : après la deuxième administration de régadénoson	
n	88
Moyenne $\pm$ Ecart-type	0,75 $\pm$ 0,12
Médiane	0,76 (0,41 -0,96)

Le coefficient de corrélation intra-patient entre la 1^{ère} administration d'adénosine et la 1^{ère} administration de régadénoson a été de 0,988 illustrant des résultats concordants (Cf Figure 2). Les résultats de corrélation entre la 2^{ème} administration d'adénosine et la 2^{ème} administration de régadénoson ont été du même ordre, avec une corrélation de 0,995.

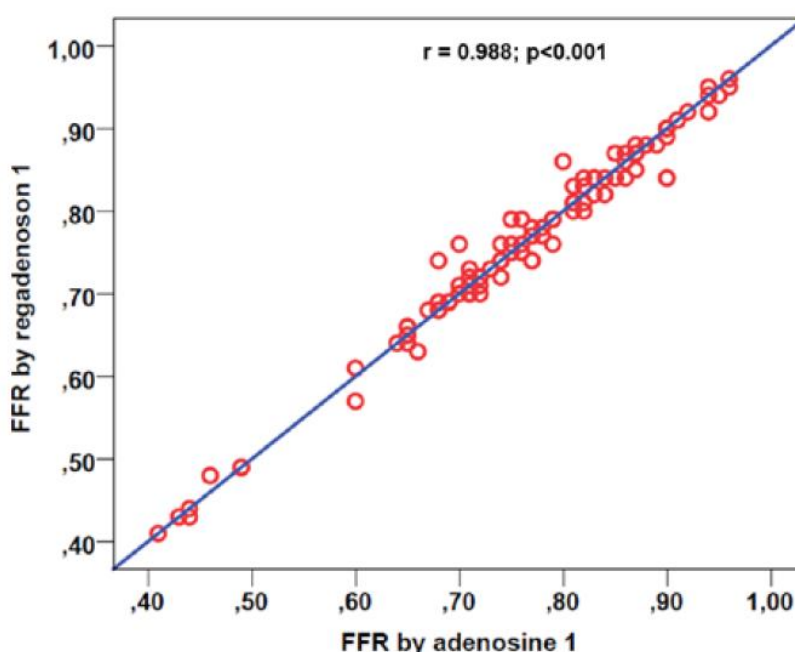


Figure 2 : Corrélation entre les premières mesures de la FFR avec l'adénosine et avec le régadénoson

Délai avant l'obtention de l'hypérémie maximale

Le délai moyen avant obtention de l'hypérémie maximale était de 40 $\pm$ 15 secondes avec l'adénosine et de 26 $\pm$ 12 secondes avec le régadénoson.

Tableau 3: Délai avant l'obtention de l'hypérémie maximale en phase 1 et 2

	Délai avant l'obtention de l'hypérémie maximale (secondes)
Phase 1 : Première administration d'adénosine	
n	98
Moyenne ± Ecart-type	40 ± 15
Médiane	38 (8-98)
Phase 2 : Première administration de régadénoson	
n	99
Moyenne ± Ecart-type	26 ± 12
Médiane	25 (0 – 98)

Durée de l'hypérémie maximale

La durée moyenne de l'hypérémie maximale était de 163 secondes avec régadénoson avec une médiane de 97 secondes (10 – 600).

Les données de la durée de l'hypérémie maximale avec l'adénosine dans cette étude ne sont pas disponibles.

Impact sur la revascularisation

Sur les 100 patients, 35 ont bénéficié de la pose d'un stent et 18 d'un pontage aorto-coronarien.

8.1.1.2 Autres études sur la mesure de FFR avec une méthodologie similaire

Le laboratoire a fourni les données de 4 études publiées :

- étude de Prasad et al¹¹, 2014
- étude de Nair Pk et al¹², 2011
- étude d'Arumugham P et al¹³, 2013
- étude NCT01482169 d'Edward JA et al¹⁴, 2018

Les principaux points communs et différences méthodologiques des 4 études présentées dans le Tableau 4 sont les suivantes :

- 1) Points communs sur la méthodologie : études prospectives, monocentriques, en ouvert, non-randomisés, avec séquence fixe d'administration périphérique par voie intraveineuse d'adénosine puis de régadénoson et comparaison intra-patient.
- 2) Différences sur les critères d'inclusion et le déroulé de l'étude : la sévérité de la sténose artérielle à l'inclusion est respectivement comprise entre 40 et 70 % ; 50 et 70 % ; 50 et 80 % ; durée sans traitement (comprise entre 5 et 10 minutes selon les études).

Il est à noter que l'administration de l'adénosine est réalisée par voie périphérique, voie communément utilisée, alors que la voie centrale intracoronaire est la voie d'administration de référence. Le délai d'obtention de l'hypérémie maximale est supposé plus lent par voie périphérique que par voie centrale intracoronaire, cela étant justifié par l'inactivation rapide de l'adénosine dans la circulation sanguine.

Globalement, ces études suggèrent une bonne corrélation de la mesure de la FFR obtenue avec le régadénoson par rapport aux valeurs obtenues avec l'adénosine.

Tableau 4: Présentation des 4 études avec méthodologie similaire : prospectives, monocentriques, non randomisées, en ouvert, avec comparaison intra-patient

Référence de l'étude	Nombre et caractéristiques des patients inclus	Séquence de traitement	Critères de jugement (CDJ)	Valeurs moyennes de la FFR obtenue et corrélation linéaire (critère de jugement principal)	Délai avant l'obtention de l'hypérémie maximale	Autres résultats sur critères secondaires
Nair PK et al ¹² , 2011	25 patients consécutifs (période juin 2009 – décembre 2010) avec sténose intermédiaire (estimation visuelle en coronarographie entre 40 et 70 %, moyenne 58 ± 9 %) Motif de réalisation de la FFR : - Résultats fonctionnels anormaux après un test de réaction au stress (n= 18) - Présence d'un angor (n = 5) - Résultat anormal après une angiographie (n = 2) Critères d'exclusion : - antécédent de revascularisation coronarienne (angioplastie coronaire transluminale, percutanée, pontage aorto-coronarien, revascularisation transmyocardique dans les 6 mois précédant l'inclusion) ; - antécédent documenté d'infarctus aigu du myocarde ou d'angor instable dans les 3 mois précédant l'inclusion; - antécédent d'arythmie ventriculaire sévère non contrôlée. 52 % d'hommes (13/25) Age moyen 63 ± 11 ans	1. Pré-médication avant cathérisation cardiaque : aspirine, fentanyl, midazolam, heparine 2. Adénosine en perfusion périphérique IV ($140 \mu\text{g/kg/min}$) via une pompe périphérique à débit contrôlé jusqu'à obtention de l'hypérémie maximale, et maintien de cet état pendant 2 minutes minimum, le temps de la mesure de la FFR. 3. Période sans traitement ≥ 5 minutes jusqu'au retour à la normale des pressions mesurées. 4. Bolus IV périphérique de $400 \mu\text{g}$ de régadénoson en 10 secondes.	En l'absence de répartition du risque α dans le plan d'analyse statistique, les données sont considérées exploratoires. CDJ principal (sans répartition du risque α) : Variabilité intra-patient de la mesure de la FFR. Régression linéaire avec le coefficient de corrélation de Pearson. CDJ secondaires (sans hiérarchisation, observationnel) : paramètre hémodynamiques, délai avant l'obtention de l'état hyperémique.	Valeurs moyennes de la FFR obtenue : - avec adénosine ($0,810 \pm 0,089$) - avec régadénoson ($0,805 \pm 0,091$) Suggestion de corrélation linéaire entre les 2 mesures $r = 0,985$ ($p < 0,001$)	Adenosine : $75,5 \pm 26,5$ s Regadenoson : $34,0 \pm 10,8$ s Pas de données sur la durée de l'hypérémie maximale.	Pour 13/25 (52 %) des patients des deux groupes, résultat de la FFR $\leq 0,80$, et 1 seul patient avec FFR $< 0,75$ Parmi ces 13 patients : - CABG (Pontage aorto-coronarien) pour 5 patients - PCI (angioplastie coronaire) pour 8 patients Pas de complication au cours de la procédure. Les auteurs soulignent une tendance à l'augmentation plus importante de la fréquence cardiaque après l'administration de régadénoson par rapport à l'adénosine.
Arumugham P et al ¹³ , 2013	20 patients (période octobre 2009 – septembre 2010) avec sténose intermédiaire (estimation visuelle en coronarographie entre 50 et 80 %)	1. Injection de nitroglycérine intracoronaire	En l'absence de gestion du risque α ces données sont considérées observationnelles.	Valeurs moyennes de la FFR obtenue : avec l'adénosine ($0,84 \pm 0,08$)	Adenosine : $93 \pm 44,5$ s Regadenoson : $59,0 \pm 24,5$ s	Dans les 5 minutes après la fin d'injection de l'adénosine, les valeurs de pressions dans l'artère coronaire de tous les

	Critères d'exclusion : • Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST dans les 5 jours précédents l'examen • Sténose coronaire gauche majeure • Trouble de la conduction cardiaque • Asthme 80 % d'hommes (16/20) Age moyen 63 ± 9 ans	2. Adénosine, perfusion périphérique IV (175 µg/kg/min) jusqu'à obtention de l'hypérémie maximale, et maintien de cet état pendant 3 minutes minimum, le temps de la mesure de la FFR. 3. Période sans traitement de 5 minutes jusqu'au retour à la normale des pressions mesurées. 4. Bolus IV périphérique de 400 µg de régadénoson (durée du bolus non précisé).	Mesure de la FFR pour l'adénosine à 1, 2 et 3 minutes après l'administration, pour le régadénoson à 1,2,3,4, 5 minutes après l'administration. Mesure des paramètres hémodynamiques	• avec régadénoson (0,84 ± 0,09) Différence dans la mesure de la FFR entre regadenoson et adénosine = 0,0040 (min -0,04 ; max + 0,04 (deviation standard Suggestion de corrélation linéaire entre les 2 mesures $r^2 = 0,933$ (p< 0,001)	Pas de données sur la durée de l'hypérémie maximale.	patients étaient retournées aux valeurs initiales. Dans les 5 minutes après l'injection d'adénosine, seuls 3 patients avaient retrouvé leurs valeurs initiales de pression dans l'artère coronaire.
Prasad et al ¹⁴ ,2014	57 patients consécutifs (période mai 2011 – novembre 2011) avec sténose intermédiaire (estimation visuelle en coronarographie entre 50 et 70 %) et un total de 60 lésions (pour 3 patients, exploration de 2 lésions) Critères d'exclusion : • syndrome coronarien aigue moins d'une semaine avant l'examen • instabilité hémodynamique • asthme ou BPCO 82,5 % d'hommes (47/57) Age moyen 57 ± 8 ans	1. Pré-médication avant le début de la procédure : fentanyl, héparine ou bivaïrudine 2. Adénosine, perfusion périphérique IV (140 µg/kg/min) via une pompe périphérique jusqu'à obtention de l'hypérémie maximale, et maintien de cet état pendant 3 minutes minimum, le temps de la mesure de la FFR. 3. Période sans traitement de 10 minutes jusqu'au retour à la normale des pressions mesurées. 4. Bolus IV périphérique de 400 µg de	En considérant une différence de 0,10 entre 2 mesures de la FFR comme cliniquement pertinent, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 59. Mesure des paramètres hémodynamiques toutes les 20 secondes.	Valeurs moyennes de la FFR obtenue : • avec l'adénosine (0,79 ± 0,09) • avec régadénoson (0,79 ± 0,09) Suggestion de corrélation linéaire entre les 2 mesures $r = 0,93$ (p< 0,001)	Adenosine : 66 ± 0,19 s Regadenoson : 36,6 ± 24 s Pas de données sur la durée de l'hypérémie maximale.	Une discordance a été observée pour 3 patients (5,3 %) par rapport au seuil de la FFR ≤0,80. Pour 3 patients du groupe régadénoson, des valeurs de la FFR supérieure au seuil ont été mesurées conduisant à considérer la sténose comme susceptible de nécessiter une revascularisation, alors que les valeurs obtenues avec l'adénosine ne justifiaient pas la revascularisation. Pour ces 3 patients, c'est la valeur obtenue avec l'adénosine qui a été retenue, et les patients ont reçu uniquement un traitement médicamenteux sans revascularisation.

		régadénoson en 5 secondes.				
Edward et al,2018 ¹⁴	46 patients consécutifs inclus entre avril 2012 et mai 2014. La plupart des patients (44/46 ; 96 %) avait une sévérité de sténose artérielle à l'inclusion comprise entre 30 % et 90 %. Un patient avait une sténose < 30 % et un patient une sténose > 90 %. Critères d'exclusions : • Trouble de la conduction • Hypotension sévère • Infarctus du myocarde dans les 30 derniers jours 80 % d'hommes (37/46) Age moyen 63 ± 10 ans	1. Adénosine, perfusion par voie périphérique (140 µg/kg/min), pendant 6 minutes environ ou jusqu'à ce que l'hypérémie maximale soit atteinte. Mesure de la FFR avec l'adénosine. 2. Période sans traitement de 10 minutes. 3. Régadénoson, 400 µg, par voie IV. Mesure de la FFR avec le régadénoson. 4. Administration d'aminophylline, 150 mg. Mesure du délai avant retour aux valeurs hémodynamiques initiales.	Objectif principal : Comparer la mesure de la FFR lors d'une administration d'un bolus de régadénoson par voie IV versus une administration d'adénosine en perfusion par voie IV. Objectif secondaire : mesure du délai avant retour aux valeurs hémodynamiques initiales après administration d'aminophylline. Le plan d'analyse statistique de cette étude ne prévoyait pas de répartition du risque α, les données sont donc uniquement exploratoires .	Valeur moyenne de la FFR : • avec l'adénosine 0,832 ± 0,08 • avec le régadénoson 0,835 ± 0,08. Corrélation linéaire entre les 2 mesures avec r² = 0,9346. Les patients avec des résultats de mesure de la FFR ≤ 0,80 étaient strictement les mêmes (n = 15) avec l'adénosine et avec le régadénoson.	Pas de données sur le délai avant l'obtention de l'hypérémie maximale. Délai de retour aux valeurs hémodynamiques initiales après administration d'aminophylline : 111 ± 71 secondes. Après l'induction de l'hypérémie par régadénoson, l'administration d'aminophylline a entraîné un retour aux valeurs hémodynamiques initiales en	

8.1.2 Meta-analyse de Lee JZ et al, 2018

La méta-analyse de Lee JZ et al¹⁶, a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA, sur l'ensemble des données disponibles en date de septembre 2015, avec 2 relecteurs indépendants. Pour être sélectionnées, les études devaient avoir comme objectif principal la comparaison de la FFR entre l'adénosine et le régadénoson, ou l'adénosine et les dérivés nitrés, peu importe le schéma d'étude. Seule la partie de la méta-analyse concernant la comparaison entre l'adénosine et le régadénoson a été retenue.

Parmi les critères secondaires devaient figurer : le coefficient de corrélation entre les 2 mesures de la FFR, le délai avant l'obtention du plateau de l'hypérémie, le nombre de lésions reclassifiées à la suite de l'examen et la tolérance.

► Etudes sélectionnées et caractéristiques des patients

Au total, 4 études ayant comparé l'adénosine au régadénoson ont été identifiées, pour un total de 202 patients inclus.

Il s'agissait d'études prospectives, monocentriques, en ouvert, non randomisées, avec comparaison intra-patient. Ces études^{10,11,12,13} sont déjà décrites (Cf chapitre 8.1.1 de cet avis).

La séquence d'administration était fixe avec d'abord l'adénosine puis une période sans traitement de 5 à 10 minutes, suivie de l'administration du régadénoson.

Pour l'adénosine, administrée par voie périphérique, dans 3 études la dose administrée était de 140 µg/kg/min pendant 2 à 3 minutes minimum et dans une étude à 175 µg/kg/min pendant 3 minutes minimum.

La dose administrée de régadénoson était de 400 µg, identique dans les 4 études. Dans 3 études l'administration se faisait en bolus périphérique (tel que recommandé dans le RCP) par voie IV et dans une étude par voie centrale (non recommandé dans le RCP) ou périphérique selon les groupes de randomisation.

► Analyse des données

Les données moyennes de la mesure de la FFR étaient de 0,80 (écart-type non disponible) que ce soit avec le régadénoson ou avec l'adénosine.

Le coefficient de corrélation linéaire entre les 2 mesures de la FFR a été de $r = 0,97 \pm 0,03$.

Dans 1,5 % des cas (3 patients), des valeurs discordantes ont été obtenues : avec le régadénoson la mesure de la FFR était supérieure au seuil de 0,80, conduisant à considérer la sténose comme susceptible de nécessiter une revascularisation, alors que la mesure de la FFR avec adénosine ($FFR \leq 0,80$) ne justifiait pas ce choix. Pour ces 3 patients, c'est la valeur obtenue avec l'adénosine qui a été retenue, et les patients ont reçu uniquement un traitement médicamenteux sans revascularisation.

Le délai avant obtention de l'hypérémie maximale a été en moyenne de 78 ± 14 secondes avec l'adénosine et de 40 ± 13 secondes avec le régadénoson.

En moyenne, les mesures hémodynamiques au moment de l'hypérémie maximale ont suggéré une pression artérielle systolique de $11,2 \pm 8,6$ avec le régadénoson et une pression artérielle systolique de $6,8 \pm 3,3$ avec l'adénosine.

8.1.3 Analyse groupée Stolker et al, 2015

L'analyse groupée de Stolker et al¹⁵, 2015 a inclus les données de :

- 3 études déjà décrites individuellement dans cet avis^{12,13,11} sur la base d'une recherche dans la littérature dont les modalités ne sont pas précisées.
- 2 cohortes de patients dans deux centres différents avec des données collectées entre juillet 2011 et avril 2013. Il n'est pas précisé la méthodologie spécifique pour ces 2 cohortes, mais la plupart des caractéristiques de la méthode sont communes aux 3 autres études et sont mentionnées de manière globale.

Ces 5 études sont prospectives, monocentriques, en ouvert, non randomisées, avec comparaison intra-patient. La procédure globale des patients était la même dans ces 5 centres avec d'abord l'administration d'adénosine puis une période sans traitement de 5 à 10 minutes suivie de l'administration de régadénoson.

Pour l'adénosine, dans 4 études la dose administrée était de 140 µg/kg/min pendant 2 à 3 minutes minimum et dans une étude à 175 µg/kg/min pendant 3 minutes minimum.

La dose administrée de régadénoson était de 400 µg, identique dans les 5 études. Dans 4 études l'administration se faisait en bolus périphérique par voie IV et dans une étude, Van Nunen et al, par voie centrale ou périphérique selon les groupes de randomisation.

Les données hémodynamiques étaient collectées durant 3 phases :

- Après l'administration de l'adénosine toutes les 20 à 60 secondes (selon les centres) et ce jusqu'à 2 à 5 minutes, le temps d'obtenir l'hyperémie maximale,
- durant la période sans traitement,
- toutes les 30 secondes pendant au moins 5 minutes après l'injection de régadénoson.

Résultats

► Caractéristiques des patients

Au total 149 patients ont été inclus dont 21 dans le 1^{er} centre, 25 dans le 2^{ème} centre et les 103 autres issus des 3 études¹⁹ déjà présentées individuellement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 59 ± 9 ans et 76 % étaient des hommes (nombre de patients non précisés).

► Analyse des données

Les données moyennes de la FFR étaient de 0,82 ± 0,10 que ce soit avec régadénoson ou avec adénosine.

Le coefficient de corrélation linéaire entre les 2 mesures de la FFR était de $r = 0,96$.

Dans 2,6 % des cas (4 patients), des valeurs de la FFR discordantes entre régadénoson et adénosine ont été obtenues par rapport au seuil de 0,80 :

- Pour 2 patients, des mesures supérieures au seuil de 0,80 ont été obtenues avec le régadénoson conduisant à considérer la sténose comme susceptible de nécessiter une revascularisation, alors que la mesure de la FFR avec adénosine ($FFR \leq 0,80$) ne justifiait pas ce choix.
- Pour 2 autres patients, il s'agissait de la situation opposée, c'est-à-dire que des mesures supérieures au seuil de 0,80 ont été obtenues avec l'adénosine, alors que la mesure de la FFR avec le régadénoson était $\leq 0,80$.

A noter que l'origine de ces 4 patients n'est pas précisée dans l'analyse groupée, et que ces résultats ne sont pas cohérents avec l'étude de Prasad et al seule, qui comptabilise 3 patients dans la situation 1.

Le délai avant obtention de l'hyperémie maximale a été en moyenne de 180 secondes (écart-type non disponible) avec l'adénosine et de 60 secondes (écart-type non disponible) avec le régadénoson.

Il est précisé par ailleurs que pour 59 patients (40 % du total des patients inclus) qui avaient une mesure avec l'adénosine de la $FFR \leq 0,80$, une revascularisation a été réalisée soit par angioplastie coronaire soit par pontage aorto-coronarien.

¹⁹ L'étude de Prasad et al compte 57 patients, mais dans cette méta-analyse un total de 58 patients est comptabilisé.

8.1.4 Analyse groupée des études de Van Nunen et al, 2015 et de Stolker et al, 2015

Cette analyse groupée, en ad hoc, avait notamment pour objectif :

- L'évaluation de la non-infériorité du régadénoson par rapport à l'adénosine dans la mesure de la FFR. Les valeurs de sensibilité, spécificité et précision sont présentées. L'adénosine était considérée comme le standard de référence et si la limite inférieure de l'IC 95% de la précision était supérieure à 90 % (seuil de non-infériorité à 10 %), la mesure de la FFR avec le régadénoson était considérée non inférieure à la mesure de la FFR avec l'adénosine ;
- La détermination d'un effet-période dans l'étude de Van Nunen et al. Etant donné le schéma d'étude qui n'est pas réalisé en croisé, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur cette analyse qui n'est donc pas présentée.

Ces études ont été présentées individuellement dans les rubriques 8.1.1 et 8.1.3 de cet avis.

Résultats

Effectifs

Le nombre total de patients pour cette analyse groupée était de 249 :

- 100 issus de l'étude de Van Nunen et al,
- 149 issus de l'étude groupée de Stolker et al (comprenant 5 études).

Comparaison de la mesure de la FFR

Les résultats relatifs à la mesure de la FFR avec le régadénoson versus l'adénosine montrent une précision de 97,2 (IC95 % [94,2 ; 98,9]), suggérant la non-infériorité du régadénoson en considérant le seuil de non-infériorité à 10 % dans cette analyse ad hoc (cf Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats de précision, sensibilité et spécificité de la mesure de la FFR avec le régadénoson par rapport à l'adénosine (n = 249 patients)

Référence des études	Précision, %	Intervalle de confiance de la précision IC 95%	Sensibilité, %	Spécificité, %
Analyse individuelle				
Stolker et al ¹⁵	97,3	93,3 - 99,3	98,3	96,7
Van Nunen et al ¹⁰	96,9	91,3 - 99,4	98,3	94,7
Analyse groupée				
Stolker et al ¹⁵ et Van Nunen et al ¹⁰	97,2	94,2 - 98,9	98,3	96,1

08.2 Qualité de vie

Sans objet

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude de phase III, Van Nunen et al, 2015, NCT01809743

Au total, 100 patients ont été inclus dans cette étude : tous (n = 100) ont reçu 2 fois l'adénosine (phase 1 et 3) et 88 patients ont reçu 2 fois le régadénoson (phase 2 et 4). En phase 4, 12 patients n'ont pas reçu à nouveau le régadénoson à cause d'une hyperémie persistante (> 10 minutes) lors de la 1^{ère} administration de régadénoson. A noter que 5 autres patients qui avaient eu une hyperémie persistante (> 10 minutes) lors de la 1^{ère} administration de régadénoson ont quand même reçu une 2^{nde} administration de régadénoson, justifiée par le fait que les patients ne se soient pas plaints d'inconfort.

Dans le protocole, il n'était pas prévu d'évaluation de la tolérance lors des phases 3 et 4, correspondant aux 2^{èmes} administrations d'adénosine ou de régadénoson, le rationnel du laboratoire étant l'influence des administrations précédentes sur l'inconfort du patient.

Sur une échelle d'inconfort thoracique de 1 à 10 (10 étant l'inconfort maximal) et à titre exploratoire, les patients ont estimé en moyenne l'inconfort à 6 ± 2 après l'administration de régadénoson et de 4 ± 2 après l'administration d'adénosine.

Des troubles de la conduction ont été rapportés chez 5 patients uniquement après l'administration d'adénosine et chez un même patient après l'administration d'adénosine et après l'administration de régadénoson.

Une hypotension artérielle a été rapportée chez 2 patients uniquement après l'administration d'adénosine et chez un même patient après la 1^{ère} administration de régadénoson et après la 2^{ème} administration d'adénosine.

Un cas de vomissement a été rapporté, sans précision sur la phase de l'étude et donc sur le médicament administré au préalable.

Concernant les autres effets indésirables, ils n'ont pas fait l'objet d'un enregistrement utilisant un dictionnaire codifié et n'ont donc pas fait l'objet d'une analyse exhaustive.

Aucun évènement indésirable grave n'a été rapporté, aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

8.3.1.2 Etude de Nair et al

Les patients ayant présenté des évènements indésirables étaient au nombre de 17/25 (68 %) après l'administration d'adénosine et de 12/25 (48 %) après l'administration de régadénoson.

Tous les évènements indésirables survenus dans cette étude (cf. Tableau 6) ont été qualifiés de succincts à l'exception de maux de tête d'une durée de 5 minutes après l'administration du régadénoson chez un patient.

Tableau 6 : Evènements indésirables survenus dans l'étude de Nair et al

Evènement indésirable	Après l'administration d'adénosine, n = 25 (%)	Après l'administration de régadénoson, n = 25 (%)
Rougeurs	11 (44)	4 (16)
Dyspnée	4 (16)	1 (4)
Céphalée	6 (24)	4 (16)
Inconfort thoracique	8 (32)	5 (20)
Nausée	5 (20)	0 (0)
Diaphorèse	1 (4)	1 (4)
Goût métallique	0 (0)	1 (4)

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans cette étude.

8.3.1.3 Etude d'Arumugham et al

Dans cette étude ayant inclus 20 patients, deux patients ont développé un bloc auriculo-ventriculaire complet transitoire après l'administration d'adénosine, sans requérir d'intervention. Il n'y a pas eu de bloc auriculo-ventriculaire complet déclaré après l'administration de régadénoson.

Il n'y a pas eu de cas de bronchospasme ou de douleur thoracique sévère rapporté après l'administration d'adénosine ou de régadénoson.

Aucun autre événement indésirable n'a été décrit dans cette étude.

8.3.1.4 Etude de Prasad et al

Dans cette étude ayant inclus 57 patients, avec réalisation de 60 FFR (pour 3 patients, réalisation de 2 mesures), le ratio d'effets indésirables par acte était de 12/60 (20 %) après l'administration d'adénosine et de 8/60 (13,3 %) après l'administration de régadénoson.

Le Tableau 7 présente les effets indésirables rapportés dans l'étude. La gravité et le nombre d'évènements indésirables n'était pas rapporté.

L'arythmie après l'administration de l'adénosine a été accompagnée d'un bloc auriculo-ventriculaire complet.

Tableau 7 : Effets indésirables survenus dans l'étude de Prasad et al

Effet indésirable	Après l'administration d'adénosine, n = 60 (%)	Après l'administration de régadénoson, n = 60 (%)
Essoufflement	0 (0)	2 (3,3)
Céphalée	1 (1,7)	1 (1,7)
Inconfort thoracique	0 (0)	0 (0)
Nausée	1 (1,7)	1 (1,7)
Vertige	3 (5,0)	1 (1,7)
Rougeur	5 (8,3)	3 (5,0)
Autre	1 (1,7)	0 (0)
Arythmie	1 (1,7)	0 (0)

8.3.1.5 Etude de Stolker et al

Au global, sur les 149 patients inclus, des événements indésirables ont été rapportés chez 58 % (87/149) des patients après l'administration d'adénosine et 56 % (84/149) des patients après l'administration de régadénoson. A noter que le Tableau 8 ne présente pas l'exhaustivité des données, en raison de leur indisponibilité.

Tableau 8 : Événements indésirables rapportés dans l'étude de Stolker et al.

Événements indésirables	Après l'administration de régadénoson (n =149) (%)	Après l'administration d'adénosine (n =149) (%)
Rougeur, céphalées ou vertiges	31 (21)	39 (26)
Dyspnée	20 (13)	22 (15)
Inconfort thoracique	23 (15)	29 (20)
Nausée	8 (5)	9 (6)
Bloc cardiaque sévère	1 (1)	0 (0)

8.3.1.6 Etude Edward et al

Dans cette étude ayant inclus 46 patients, aucun n'a rapporté d'événement indésirable.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du plan de gestion de risques de novembre 2019 (version 11.4) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	—
Risques importants potentiels	-	—
Informations manquantes	-	Sécurité de l'utilisation répétée dans l'indication FFR

8.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR couvrant la période du 10 avril 2018 au 9 avril 2019 a été fourni par le laboratoire. Les données de tolérance du régadénoson ont été obtenues dans le cadre de l'indication initiale pour la scintigraphie myocardique. Depuis la première commercialisation du produit dans le monde en avril 2008, l'exposition cumulée au régadénoson est estimée à environ 31 800 000 patients. Le nombre total cumulé d'événements indésirables depuis le début de la commercialisation a été de 10534, dont 4 013 EI graves.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveaux signaux susceptibles de modifier les conclusions du dernier PSUR.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Chez la plupart des patients ayant reçu du régadénoson lors des études cliniques, les effets indésirables ont été légers, transitoires (disparaissant généralement dans les 30 minutes suivant l'administration de régadénoson) et n'ont nécessité aucune prise en charge médicale. Des effets indésirables se sont produits chez environ 80% des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du développement clinique sur un total de 1 651 patients/volontaires sains ont été les suivants : dyspnée (29%), céphalées (27%), rougeur cutanée (23%), douleur thoracique (19%), altérations du segment ST sur l'électrocardiogramme (18%), gêne gastro-intestinale (15%) et sensations vertigineuses (11%).

Le régadénoson peut provoquer une ischémie myocardique (pouvant être associée à des arrêts cardiaques fatals, à des arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et à des infarctus du myocarde), une hypotension entraînant une syncope et des accidents ischémiques transitoires, une élévation de la pression artérielle entraînant une hypertension et des crises hypertensives et une dépression des noeuds SA et AV entraînant un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention. L'apparition des signes d'hypersensibilité (rash, urticaire, angio-oedème, anaphylaxie et/ou constriction de la gorge) peut être immédiate ou retardée. L'aminophylline peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères ou persistants du régadénoson, mais ne doit pas être utilisée si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson. »

08.4 Résumé & discussion

RAPISCAN (régadénoson) est un « vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues ».

A l'appui de sa demande d'inscription dans cette extension d'indication, le laboratoire a réalisé une étude de phase III et fourni 4 études monocentriques, 2 analyses groupées et une méta-analyse issues de la littérature s'intéressant à la comparaison de la mesure de la FFR avec l'adénosine versus le régadénoson.

► Efficacité

En préambule, il est à noter que toutes les études ont été réalisées avec un biais de période-effet : tous les patients ont d'abord reçu de l'adénosine, suivi d'une période sans traitement de 5 à 10 minutes selon les études, et dans un deuxième temps, les patients ont reçu le régadénoson, ce qui ne permet pas de connaître s'il existe un effet imputable à la séquence d'administration adénosine puis régadénoson, qui pourrait être différent de la séquence régadénoson puis adénosine.

Par ailleurs, les études monocentriques ont été réalisées en ouvert, avec comparaison intra-patient.

L'étude de phase III du laboratoire, Van Nunen et al¹⁰, 2015 ne permet pas de conclure sur une comparaison robuste du régadénoson versus adénosine, étant donné que l'analyse principale et la randomisation étaient prévues pour comparer la mesure de la FFR lors d'une administration de régadénoson par voie périphérique versus une administration par voie centrale. Seule une analyse exploratoire prévue au protocole avait pour objectif de comparer le régadénoson à l'adénosine.

Compte-tenu de ces limites, il apparaît pertinent de considérer les résultats de ces études de façon groupée à partir de la méta-analyse fournie et de l'une des deux analyses groupées.

La méta-analyse de Lee JZ et al¹⁶, 2018, a regroupé 4 études^{10,12,13,11} pour un total de 202 patients inclus. Elle a suggéré une corrélation de $0,97 \pm 0,03$ entre la mesure de la FFR avec l'adénosine et celle avec le régadénoson.

Ont été rapportées 3 discordances sur les résultats disponibles chez les 202 patients (1,5 % des cas) de FFR : pour ces cas, des valeurs de la FFR supérieures au seuil de 0,80 ont été mesurées avec le régadénoson conduisant à considérer la sténose comme susceptible de nécessiter une revascularisation, alors que la mesure de la FFR avec adénosine ($FFR \leq 0,80$) ne justifiait pas ce choix. Par ailleurs, des données exploratoires ont indiqué que le délai avant obtention de l'hyperémie était de 78 ± 14 secondes avec l'adénosine et de 40 ± 13 secondes avec le régadénoson.

Dans l'analyse ancillaire ad hoc comprenant les études de Van Nunen et al¹⁰, 2015, et de Stolker et al¹⁵, 2015, comprenant au total 249 patients, la précision de la mesure de la FFR avec le régadénoson par rapport à l'adénosine a été de 97,2 (IC95 % = [94,2 ; 98,9]), suggérant la non-infériorité du régadénoson en considérant le seuil de non-infériorité à 10 % dans cette analyse ad hoc.

Malgré les limites méthodologiques de ces études, l'ensemble des données fournies par le laboratoire suggèrent la concordance entre la mesure de la FFR avec le régadénoson par rapport à la mesure de la FFR avec l'adénosine.

► Tolérance

Dans l'étude de Van Nunen et al¹⁰, les données de tolérance n'ont pas été collectées lors de la 2^{nde} administration de régadénoson et par ailleurs, cette étude n'a pas fait l'objet d'une codification permettant l'exploitation via une base de données.

Parmi les effets indésirables rapportés dans les études et mentionnés dans le RCP sont retrouvés notamment des douleurs thoraciques (19 %), céphalées (27 %), dyspnées (29 %), gêne gastro-intestinale (15 %) et altération du segment ST à l'ECG (18 %).

Il est par ailleurs mentionné dans le RCP en rubrique 4.8 « Effets indésirables » : « Le régadénoson peut provoquer une ischémie myocardique (pouvant être associée à des arrêts cardiaques fatals, à des arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et à des infarctus du myocarde), une hypotension entraînant une syncope et des accidents ischémiques transitoires, une élévation de la pression artérielle entraînant une hypertension et des crises hypertensives et une dépression des noeuds SA et AV entraînant un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention. »

Il est également mentionné dans le RCP en rubrique 5.1 « Propriétés pharmacocinétiques » que « la durée moyenne du plateau d'hyperémie était de 163 ± 169 secondes et l'hyperémie maximum a duré au moins 19 secondes chez 90 % des patients, cependant, [...] la durée de l'hyperémie a varié entre 10 secondes et plus de 10 minutes ».

► Discussion

La Commission rappelle que toute technique d'imagerie diagnostique (non interventionnelle) peut avoir un impact sur la morbidité et la mortalité d'une maladie par l'intermédiaire des modifications de prise en charge qu'elle provoque. La technique de la mesure de la FFR a reçu un avis favorable lors de son évaluation par le service des actes professionnels, avec un « bénéfice à un an de suivi pour ces patients avec une diminution de la survenue des événements cardiaques graves quand la décision d'angioplastie par stent actif a été guidée par la mesure de FFR (versus une stratégie basée sur les résultats de coronarographie sans mesure de FFR) selon l'essai randomisé multicentrique FAME I. Dans toutes les études pour valider la technique de FFR, c'est l'adénosine (en hors AMM) qui était administrée aux patients¹. La technique de FFR est donc susceptible d'avoir un impact sur la morbi-mortalité.

Les résultats d'efficacité sur la mesure de FFR avec le régadénoson par rapport à l'adénosine sont concordants et suggèrent la corrélation entre les 2 mesures.

Cependant plusieurs limites sont à souligner :

- Toutes les études souffrent d'un biais de période-effet (tous les patients ont d'abord reçu l'adénosine puis le régadénoson) dont l'impact réel sur les résultats n'est pas connu. Il est à noter toutefois que la $\frac{1}{2}$ vie de l'adénosine est très courte et qu'une période sans traitement de 5 à 10 minutes était appliquée dans toutes les études. Une étude proposant une comparaison croisée permettant l'inversion de la séquence des 2 mesures (avec adénosine et avec régadénoson) en prévoyant une période sans traitement plus longue aurait été possible et aurait permis d'éviter le biais de période-effet.
- Les études ont été réalisées en ouvert, ce qui est peu impactant sur la mesure des paramètres hémodynamiques, mais qui a pu induire un biais sur la déclaration des événements indésirables,
- L'adénosine a été administrée par voie périphérique en intraveineux, alors qu'il est plutôt recommandé une administration par voie intracoronaire en raison de sa courte demi-vie. Ce changement de voie d'administration ajoute donc des incertitudes sur la transposabilité de cette comparaison et notamment sur celle inhérente aux délais observés avant survenue de l'hypérémie ;
- La durée totale de l'hypérémie avec l'adénosine n'était pas précisée dans les études, ne permettant pas de comparaison avec ce qui est observé pour le régadénoson.

Des incertitudes demeurent sur :

- la durée de l'effet du régadénoson avec un plateau hypérémique qui peut persister sur une fourchette large de 10 secondes à 10 minutes selon le RCP,
- la tolérance du régadénoson, les données de tolérance ayant été systématiquement obtenues après une première administration d'adénosine et n'ayant pas été systématiquement collectées, notamment pour la 2^{nde} administration dans l'étude de Van Nunen et al.
- la transposition en pratique courante. La mesure de la FFR avec le régadénoson est indiquée pour une sténose d'une artère coronaire unique, lorsque des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues, alors qu'en pratique un patient a souvent plusieurs artères sténosées et que plusieurs mesures consécutives peuvent être nécessaires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RAPISCAN (régadénoson) sur la morbi-mortalité.

En conséquence, RAPISCAN (régadénoson) permet d'apporter une nouvelle réponse partielle au besoin médical, considéré comme partiellement couvert par l'adénosine, utilisée hors AMM.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

La mesure de la fraction du flux de réserve coronarien (FFR) a pour objectif d'évaluer l'importance de la sténose de l'artère coronaire.

D'après l'argumentaire de 2015 du Service Evaluation Des Actes Professionnels de la HAS, les patients concernés par cet acte sont uniquement ceux suspectés d'avoir une coronaropathie stable « en cas de lésions pluritrunculaires ou de lésions intermédiaires pour lesquelles les examens antérieurs n'ont pas été contributifs ou n'ont pu être réalisés ». Il a été conclu dans cet argumentaire que « le bénéfice à un an de suivi pour ces patients est une diminution de la survenue des événements cardiaques graves quand la décision d'angioplastie par stent actif a été guidée par la mesure de FFR (*versus* une stratégie basée sur les résultats de coronarographie sans mesure de FFR) selon l'essai randomisé multicentrique FAME I¹ ».

Avant de réaliser une mesure de la FFR, d'autres actes et examens biologiques ont déjà été réalisés chez le patient et ont permis de mieux caractériser la maladie coronarienne, sans pouvoir conclure sur la prise en charge à proposer au patient³.

La FFR est un ratio, mesurée dans des conditions d'hyperémie, basé sur le rapport entre le flux mesuré dans une artère coronaire en aval de la sténose et le flux coronarien en amont de la sténose. La valeur normale de la FFR est de 1 et plus cette valeur décroît, plus la sévérité de la sténose est importante.

Il est établi qu'une FFR inférieure ou égale à 0,80 induit une ischémie en aval et oriente vers une prise en charge par revascularisation par angioplastie, tandis qu'une FFR supérieure à 0,80 ne justifie pas une angioplastie. La mesure de la FFR contribue donc à caractériser la maladie coronarienne et orienter la prise en charge du patient.

Pour induire l'hyperémie chez le patient dans le cadre de la mesure de la FFR, l'adénosine, bien que ne disposant pas d'AMM dans cette indication, est la spécialité de référence pour cet examen, recommandée par la société européenne de cardiologie⁴ dès lors que les techniques non invasives sont contre indiquées, non disponible ou qu'elles ne permettent pas d'établir un diagnostic. L'adénosine induit une hyperémie reproductible par activation des récepteurs A2A adénosine, avec survenue et arrêt rapide⁵. Toutes les études de développement de la technique de la FFR (DEFER, FAME I et FAME II) ont été effectuées avec l'adénosine¹.

Les recommandations préconisent une administration par voie intracoronaire (bolus de 100-150 µg dans la coronaire gauche ou 50-100 µg dans la coronaire droite), mais en pratique la voie intraveineuse avec 140 µg/kg/min d'adénosine, est souvent préférée.

Les effets indésirables de l'adénosine sont connus, et sont liés à son manque de sélectivité au récepteur A2A étant donné une fixation également sur les récepteurs A1, A2B, et A3. L'adénosine est susceptible de provoquer à court terme des troubles respiratoires, cardiaques et vasculaires avec notamment : essoufflement, dyspnée, inconfort thoracique, hypotension, bloc de conduction cardiaque. En cas d'hypotension sévère, l'administration intraveineuse d'aminophylline ou de théophylline peut être nécessaire⁶.

Tel que recommandé par la société européenne de cardiologie (ESC) et l'association européenne de chirurgie cardio-thoracique (EACTS), une autre technique, l'iwFR, (instantaneous wave-free ratio) permet de réaliser la mesure d'un gradient diastolique à l'état basal (pression distale/ pression aortique) avec un logiciel spécifique, ne nécessitant pas de vasodilatation systématique⁷, et donc sans administration d'adénosine ou autre agent de stress.

Il n'y a pas eu d'évaluation comparative des techniques de la FFR versus iwFR.

Place de RAPISCAN (régadénoson) dans la stratégie diagnostique :

Compte tenu des données disponibles et de la corrélation observée par rapport à l'adénosine, RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine (bien que hors AMM) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité de la sténose n'est connu qu'au terme de l'examen de mesure de la FFR. Les résultats conditionnent la prise en charge des patients.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible étant donné la faiblesse méthodologique des études de corrélation avec l'adénosine et les incertitudes sur la durée de l'hypérémie et les effets indésirables associés.

► Il existe des alternatives médicamenteuses avec l'adénosine, recommandée, induisant une hyperémie reproductible, avec survenue et arrêt rapide, mais utilisée hors AMM. Il existe par ailleurs d'autres techniques non médicamenteuses telles que l'iwFR (instantaneous wave-free ratio).

► RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine (bien que hors AMM) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pendant la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité potentielle de la sténose et de l'intérêt d'éviter une revascularisation, lorsque celle-ci n'est pas nécessaire,
- de l'incidence de la population concernée pour qui la mesure de la FFR (sans mesures répétées) est nécessaire,
- du besoin médical partiellement couvert par l'adénosine, utilisée hors AMM, induisant une hyperémie reproductible, avec survenue et arrêt rapide,
- de l'absence de données sur une amélioration du parcours de soins du patient,
- de la nouvelle réponse partielle au besoin identifié au regard de la corrélation suggérée avec l'adénosine mais des incertitudes sur la durée de l'hyperémie et la tolérance propre au régadénoson,

RAPISCAN (régadénoson) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAPISCAN (régadénoson) est faible dans l'indication de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la corrélation observée ($0,97 \pm 0,03$) sur les mesures de la fraction du flux de réserve (FFR) par rapport à l'adénosine dans une méta-analyse,
- de la pertinence de la corrélation de la FFR comme critère de jugement, s'agissant de l'examen diagnostique qui oriente la prise en charge des patients,
- de l'absence de données de supériorité de l'efficacité de RAPISCAN (régadénoson) par rapport à l'adénosine,
- de l'incertitude sur la tolérance étant donné que l'hyperémie peut être prolongée avec RAPISCAN (régadénoson) jusqu'à 10 minutes,
- du besoin médical déjà partiellement couvert par l'adénosine, utilisée hors AMM,

la commission de la Transparence considère que RAPISCAN (régadénoson) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de la FFR comprenant l'adénosine en hors AMM.

010.3 Population cible

La population cible de RAPISCAN (régadénoson) correspond aux patients pour lesquels doit être réalisé un examen de la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues.

Par conséquent, la population cible peut être 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 la FFR est stable.

D'après une analyse réalisée par la HAS en mars 2020, sur la base nationale de données hospitalières du PMSI en 2018, 25 100 séjours d'hospitalisation ont été enregistrés pour des patients uniques correspondant à l'acte « Mesure du flux de réserve coronarien (FFR) au cours d'une coronarographie » (code CCAM : DDQF202).

Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer l'incidence spécifique des examens de la FFR pour sténose coronaire unique, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues. Il n'est donc pas possible de restreindre plus précisément le nombre de patient concernés.

La population cible de RAPISCAN (régadénoson) est estimée au maximum à 25 100 patients par an.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 3 juin 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RAPISCAN 400 microgrammes, solution injectable</u> 1 flacon de 5 mL (CIP : 34009 584 963 9 4)
Demandeur	GE HEALTHCARE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 06 septembre 2010 Extension d'indication : 23 janvier 2019 L'AMM est accompagnée d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
Code ATC	C01EB21