



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ET COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

REUNIES EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 161-41  
DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE

AVIS

20 OCTOBRE 2021

*chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )*  
**CARDIOGEN-82 3,3-5,6 GBq, générateur radiopharmaceutique**

**Première évaluation**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée.

### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge diagnostique des syndromes coronariens chroniques nécessitant une scintigraphie de perfusion myocardique.

## ► Quelle place dans la stratégie diagnostique ?

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021. Des recommandations européennes de l'ESC publiées en 2019 sont également disponibles. La séquence de prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique est initiée en présence de symptômes suspects (douleurs thoraciques, dyspnée), elle peut également s'adresser à des patients asymptomatiques consultant pour une évaluation approfondie en raison d'un examen paraclinique (épreuve d'effort ou imagerie) anormal. La première étape de prise en charge repose sur l'examen clinique, sur lequel le clinicien s'appuie pour calculer la probabilité pré-test à l'aide de scores validés. Il s'agit d'estimer la probabilité d'être atteint d'une maladie coronarienne obstructive. Cette estimation va ensuite conditionner la nature des investigations à mettre en œuvre le cas échéant :

- chez les patients présentant une probabilité pré-test faible, aucun examen complémentaire pour le diagnostic d'une cardiopathie ischémique n'est nécessaire, une autre cause de la douleur devra être recherchée ;
- si la probabilité pré-test est élevée, une évaluation pronostique est recommandée pour décider de la suite de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Il s'agit du groupe pour lequel les tests non invasifs sont les plus bénéfiques. En cas de signes de sévérité, une coronarographie invasive peut être proposée d'emblée dans une optique de revascularisation précoce.
- chez les patients présentant une probabilité pré-test intermédiaire, des tests diagnostiques peuvent être envisagés afin de confirmer le diagnostic et d'évaluer le degré de la sténose après avoir évalué la probabilité clinique globale de cardiopathie ischémique en fonction des modifications de la probabilité pré-test.

Les examens invasifs et non invasifs disponibles sont les suivants :

- les tests pour le diagnostic de l'ischémie :
  - o ECG d'effort,
  - o imagerie fonctionnelle de stress (test d'effort ou test pharmacologique) : échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP,
- l'imagerie non invasive morphologique (évaluation de l'anatomie coronaire) : scanner coronaire,
- la coronarographie : imagerie invasive de l'évaluation de l'anatomie coronaire.

Il est à noter que les recommandations de bonne pratique préconisent l'utilisation des examens non invasifs d'imagerie comme examen de première intention chez les patients présentant une probabilité pré-test intermédiaire et élevée. L'objectif est de réserver la coronarographie, examen invasif, aux patients pour lesquels elle est indispensable (en vue d'une éventuelle revascularisation coronaire).

Il est recommandé de sélectionner le test non invasif de diagnostic initial en fonction de la probabilité clinique de la maladie coronarienne obstructive et des autres caractéristiques du patient influençant la performance du test, des préférences du patient, de l'expertise locale et de la disponibilité des tests.

### **Place du médicament :**

CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que la TEMP lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie de perfusion myocardique.

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Motif de l'examen                     | Inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Indication(s) concernée(s)            | Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.<br>L'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 (82Rb)) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée.                                                                                                                                                                                                       |
| SMR                                   | <b>IMPORTANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ASMR                                  | Compte-tenu de l'absence de démonstration probante apportée par CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (82Rb)) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique de la TEP au 82Rb par rapport aux autres spécialités approuvées pour la scintigraphie de perfusion myocardique, en imagerie par Tomographie d'émission monophotonique (TEMP), <b>CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (82Rb)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique des syndromes coronariens chroniques nécessitant une scintigraphie de perfusion myocardique.</b> |
| ISP                                   | CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (82Rb)) est susceptible d'avoir <b>un impact sur la santé publique.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Place dans la stratégie thérapeutique | CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (82Rb)) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que la TEMP lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie de perfusion myocardique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Population cible                      | La population cible de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (82Rb)) ne peut être quantifiée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CARDIOGEN-82 3,3-5,6 GBq (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour **l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée.**

CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) a obtenu l'AMM (procédure nationale), dans l'indication évaluée, le 26 avril 2019.

La TEP est une technique d'imagerie médicale permettant d'analyser les organes et leur fonctionnement. Un médicament radiopharmaceutique est administré au patient. L'activité métabolique d'un organe est mesurée grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration du médicament radiopharmaceutique. L'image obtenue est analysée par un médecin nucléaire et contribue à l'établissement d'un diagnostic chez le patient.

CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) est un générateur radiopharmaceutique de rubidium-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ) contenant du strontium-82 ( $^{82}\text{Sr}$ ), adsorbé par de l'oxyde d'étain sur une colonne chromatographique. Il permet d'obtenir par élution une solution injectable stérile et apyrogène de chlorure de rubidium-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ).

L'activité du générateur est comprise entre 3,3 et 5,6 GBq de  $^{82}\text{Sr}$  à heure de calibration. L'activité de la solution de chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ ) obtenue à chaque élution dépend de la capacité d'élution du générateur.

L'utilisation de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) entre dans le cadre d'un acte non encore inscrit à la CCAM, d'évaluation de la perfusion myocardique par tomographie par émission de positons (TEP) avec ou sans stress pharmacologique.

## 02 INDICATIONS

---

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

L'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 ( $^{82}\text{Rb}$ )) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée. »

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 BESOIN DIAGNOSTIQUE

---

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays développés. Les maladies coronariennes (incluant les syndromes coronariens aigus et les syndromes coronariens chroniques ou maladie coronaire stable) occupent une place importante au sein des maladies cardiovasculaires. Selon l'OMS elles seraient à l'origine de près de sept millions de décès par an, soit 12,8 % de la mortalité globale.

Du fait des nombreuses formes que peut revêtir un syndrome coronarien chronique (angor, douleur atypique, ischémie silencieuse, insuffisance cardiaque), il est difficile d'évaluer son incidence et sa prévalence. En effet, la prévalence varie entre les différentes études publiées, et elle dépend étroitement de la définition adoptée par les auteurs.

La maladie coronarienne est une pathologie affectant les artères coronaires. Elle regroupe les coronaropathies chroniques et les syndromes coronariens aigus (SCA). Il s'agit de la manifestation

d'une ischémie myocardique résultant d'un déséquilibre entre apports et besoins myocardiques en oxygène. L'ischémie myocardique, conséquence de la maladie coronarienne, peut être provoquée soit par une augmentation des besoins en oxygène du cœur non compensée par une augmentation concomitante de l'apport, soit par une diminution brutale de l'apport en oxygène au niveau du myocarde.

La principale étiologie de la maladie coronarienne est l'athérosclérose coronaire rétrécissant progressivement les artères coronaires pouvant entraîner une occlusion par thrombose. L'athérosclérose est l'association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la media.

## ► Prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021<sup>1</sup>. Des recommandations européennes de l'ESC publiées en 2019<sup>2</sup> sont également disponibles. La séquence de prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique est initiée en présence de symptômes suspects (douleurs thoraciques, dyspnée), elle peut également s'adresser à des patients asymptomatiques consultant pour une évaluation approfondie en raison d'un examen paraclinique (épreuve d'effort ou imagerie) anormal. La première étape de prise en charge repose sur l'examen clinique, sur lequel le clinicien s'appuie pour calculer la probabilité pré-test à l'aide de scores validés. Il s'agit d'estimer la probabilité d'être atteint d'une maladie coronarienne obstructive. Cette estimation va ensuite conditionner la nature des investigations à mettre en œuvre le cas échéant :

- chez les patients présentant une probabilité pré-test faible, aucun examen complémentaire pour le diagnostic d'une cardiopathie ischémique n'est nécessaire, une autre cause de la douleur devra être recherchée ;
- si la probabilité pré-test est élevée, une évaluation pronostique est recommandée pour décider de la suite de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Il s'agit du groupe pour lequel les tests non invasifs sont les plus bénéfiques. En cas de signes de sévérité, une coronarographie invasive peut être proposée d'emblée dans une optique de revascularisation précoce.
- chez les patients présentant une probabilité pré-test intermédiaire, des tests diagnostiques peuvent être envisagés afin de confirmer le diagnostic et d'évaluer le degré de la sténose après avoir évalué la probabilité clinique globale de cardiopathie ischémique en fonction des modifications de la probabilité pré-test.

Les examens invasifs et non invasifs disponibles sont les suivants :

- les tests pour le diagnostic de l'ischémie :
  - ECG d'effort,
  - imagerie fonctionnelle de stress (test d'effort ou test pharmacologique) : échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP,
- l'imagerie non invasive morphologique (évaluation de l'anatomie coronaire) : scanner coronaire,
- la coronarographie : imagerie invasive de l'évaluation de l'anatomie coronaire.

Il est à noter que les recommandations de bonne pratique préconisent l'utilisation des examens non invasifs d'imagerie comme examen de première intention chez les patients présentant une probabilité pré-test intermédiaire et élevée. L'objectif est de réserver la coronarographie, examen invasif, aux patients pour lesquels elle est indispensable (en vue d'une éventuelle revascularisation coronaire).

Il est recommandé de sélectionner le test non invasif de diagnostic initial en fonction de la probabilité clinique de la maladie coronarienne obstructive et des autres caractéristiques du patient influençant

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Syndrome coronarien chronique. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2021

<sup>2</sup> Knuuti et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477

la performance du test, des préférences du patient, de l'expertise locale et de la disponibilité des tests.

**Le besoin médical dans le diagnostic du syndrome coronarien chronique est partiellement couvert car bien qu'il existe des alternatives disponibles, il persiste un besoin à disposer de nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie et/ou présentant un meilleur profil de sécurité en matière d'exposition aux rayonnements ionisants.**

## **05** COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### **05.1** Médicaments

Les comparateurs médicamenteux de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) sont les spécialités approuvées pour la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM), en imagerie par Tomographie d'émission monophotonique (TEMP).

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                                                                                                               | CPT*<br>identique<br>Oui / Non | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date de<br>l'avis | SMR       | ASMR<br>(Libellé)                                                                                                                  | Prise<br>en<br>charge |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| CHLORURE DE THALLIUM (201TI) CIS BIO INTERNATIONAL 37 MBq/mL, solution injectable<br>TL-201-S-1<br>(Chlorure thalleux (201TI))<br>CIS BIO INTERNATIONAL                          | Non                            | Le chlorure de thallium (201TI) CIS bio international est indiqué chez l'adulte pour la scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                 | -         | -                                                                                                                                  | Oui                   |
| CHLORURE DE THALLIUM (201TI) CURIUMPHARMA 37 MBq/mL solution injectable<br>(Chlorure thalleux (201TI))<br>CURIUM NETHERLANDS B.V                                                 | Non                            | Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.<br>Le chlorure de thallium (201TI) est indiqué chez l'adulte pour la scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                 | -         | -                                                                                                                                  | Oui                   |
| STAMICIS 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (Tétrafluoroborate de [tétrakis (2-méthoxy isobutyl isonitrile) cuivre (I)])<br>CIS BIO INTERNATIONAL                | Non                            | Après radiomarquage avec une solution de pertechnétate (99mTc) de sodium, la solution de technétium (99mTc)-sestamibi est indiquée pour la scintigraphie de perfusion myocardique (diagnostic et localisation de la maladie ischémique coronarienne : angine de poitrine et infarctus du myocarde) et l'évaluation de la fonction ventriculaire globale (....)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 19/06/2008        | Important | Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à CARDIOLITE, trousse pour la préparation de technétium-99m-sestamibi. | Oui                   |
| TECHNESCAN SESTAMIBI 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (Tétrafluoroborate de [tétrakis (2-méthoxy isobutyl isonitrile) cuivre (I)])<br>MALLINCKRODT MEDICAL B.V | Non                            | Après préparation à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (99mTc), la solution de (99mTc) sestamibi obtenue est indiquée pour la détection et localisation des coronaropathies artérielles (angor et infarctus du myocarde) par scintigraphie de perfusion du myocarde et l'évaluation globale de la fonction ventriculaire par technique de premier passage pour la détermination de la fraction d'éjection et/ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) avec synchronisation à l'ECG pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la mobilité régionale des parois myocardiques. (....) | 09/09/2009        | Important | Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).                                                                          | Oui                   |
| MYOVIEU 230 microgrammes, trousse radiopharmaceutique (Tétrofosmin)<br>GE HEALTHCARE SAS                                                                                         | Non                            | Après reconstitution avec le pertechnétate (99mTc) de sodium, Myoview, traceur de la perfusion myocardique en scintigraphie, est indiqué au comme examen complémentaire dans le diagnostic et la localisation de l'ischémie myocardique et/ou de l'infarctus du myocarde. Au cours de la scintigraphie myocardique de perfusion, une tomoscintigraphie TEMP synchronisée à l'ECG peut être utilisée pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche et cinétique pariétale). (...)                                                                                                                  | 23/07/2003        | Important | Absence d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux spécialités comparables.                                | Oui                   |

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres techniques d'imagerie non invasives et invasives (IRM cardiaque, échocardiographie, scanner coronaire) peuvent également être utilisées, le choix d'une technique par rapport à l'autre se faisant sur la base des recommandations. La coronarographie est la technique de référence (ou gold standard).

### ► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau, et les techniques d'imagerie sans administration de médicaments, sont tous cliniquement pertinents.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) dispose d'une AMM aux Etats-Unis et en Suisse avec un libellé superposable.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, au sein de l'Union Européenne, CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) dispose d'une AMM uniquement en France.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'inscription de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) repose sur un dossier bibliographique composé de 12 études :

- 3 études ne seront pas décrites :
  - 2 études<sup>3,4</sup> dont les objectifs n'étaient pas d'évaluer la performance diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport à la technique de référence (coronarographie).
  - 1 méta-analyse non publiée, réalisée par le laboratoire et qui reprend les mêmes études que la méta-analyse plus récente décrite dans l'avis (cf. rubrique 07.1 performances diagnostiques).
- 9 études comparatives ayant utilisé la coronarographie comme technique de référence sont prises en compte dans cet avis, bien que de niveau de preuve hétérogène :
  - 4 études rétrospectives monocentriques ayant comparé les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport à la technique de référence, la coronarographie invasive : Williams et Al. 1994<sup>5</sup>, Sampson et Al. 2007<sup>6</sup>, Esteves et Al. 2008<sup>7</sup> et Hsiao et Al. 2013<sup>8</sup>.
  - 2 études prospectives monocentriques ayant comparé les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  par rapport à la

---

<sup>3</sup> Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL, Mullani NA, Smalling RW, Nishikawa A, Merhige ME. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography. Comparison with quantitative arteriography in 193 patients. *Circulation*. 1989; 79:825-35

<sup>4</sup> Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, Dorbala S, Hainer J, Blankstein R, Resnic F, Di Carli MF. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014; 55:248-55

<sup>5</sup> Williams BR, Mullani NA, Jansen DE, Anderson BA. A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82. *J Nucl Med*. 1994; 35:1586-92

<sup>6</sup> Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1052-8

<sup>7</sup> Esteves FP, Sanyal R, Nye JA, Santana CA, Verdes L, Raggi P. Adenosine stress rubidium-82 PET/computed tomography in patients with known and suspected coronary artery disease. *Nucl Med Commun*. 2008; 29:674-8

<sup>8</sup> Hsiao E, Ali B, Blankstein R, Skali H, Ali T, Bruyere J Jr, Kwong RY, Di Carli MF, Dorbala S. Detection of obstructive coronary artery disease using regadenoson stress and  $^{82}\text{Rb}$  PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2013; 54:1748-54

coronarographie invasive : Go et Al. 1990<sup>9</sup> et Stewart et Al. 1991<sup>10</sup> . Ces études seront décrites malgré leur ancienneté. Les résultats sont à regarder avec prudence en tenant compte de l'évolution technique de l'imagerie.

- 2 études : une prospective et une rétrospective ayant comparé les performances diagnostiques de la TEP au <sup>82</sup>Rb et de la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi par rapport à la coronarographie invasive : Batman et Al. 2006<sup>11</sup>, et l'étude française Hyafil et Al. 2020<sup>12</sup>.
- la méta-analyse de Mac Ardle et Al. 2012<sup>13</sup> ayant comparé les performances diagnostiques de la TEP au <sup>82</sup>Rb et de la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi par rapport à la coronarographie invasive.

## 07.1 Performance diagnostique

### 7.1.1 Rappel sur les critères de performance diagnostique

Tous les calculs de performance diagnostique sont réalisés à partir de ce tableau :

| Technique d'imagerie |         | Technique de référence* |                  |     |
|----------------------|---------|-------------------------|------------------|-----|
|                      |         | Positif                 | Négatif          |     |
|                      | Positif | a (vrai positif)        | b (faux positif) | a+b |
|                      | Négatif | c (faux négatif)        | d (vrai négatif) | c+d |
|                      |         | a+c                     | b+d              | n   |

\*technique de référence : coronarographie invasive

Parmi les mesures effectuées dans les études de performance diagnostique de CARDIOGEN on trouve :

- la sensibilité =  $a / (a+c)$
- la spécificité =  $d / (d+b)$
- la valeur Prédictive Positive VPP =  $a / (a+b)$
- la valeur prédictive négative VPN =  $d / (d+c)$
- précision diagnostique =  $(a+b) / (a+b+c+d)$

<sup>9</sup> Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, Saha GB, Neumann DR, Underwood DA, Simpfordorfer CC. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Med. 1990;31:1899-905

<sup>10</sup> Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gacioch GM, Kalus M, Squicciarini S, al-Aouar ZR, Schork A, Kuhl DE. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1991; 67:1303-10

<sup>11</sup> Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. J Nucl Cardiol. 2006; 13:24-33.

<sup>12</sup> Hyafil F, Chequer R, Sorbets E, Estellat C, Ducrocq G, Rouzet F, Alfaiate T, Regaieg H, Abtan J, Leygnac S, Milliner M, Imbert L, Burg S, Ben Azzouna R, Potier L, Laouénan C, Quintin C, Roussel R, Hartemann A, Montalescot G, Marie PY, Steg G, Le Guludec D. Head-to-head comparison of the diagnostic performances of Rubidium-PET and SPECT with CZT camera for the detection of myocardial ischemia in a population of women and overweight individuals. J Nucl Cardiol. 2020; 27:755-768.

<sup>13</sup> Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:1828-37

## **7.1.2 Etudes ayant évalué la TEP au $^{82}\text{Rb}$ par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive**

### **7.1.2.1 Etude de cohorte rétrospective Williams et Al. 1994**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective chez des patients avec une exploration par une TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et une exploration par une coronarographie invasive. L'objectif était d'évaluer la performance diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  en termes de détection de maladie coronarienne par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du centre Saint Joseph's Hospital, Atlanta, USA. Les patients de la cohorte avaient une exploration pour une suspicion de maladie coronarienne et une évaluation par une coronarographie invasive dans les 6 mois suivant l'imagerie. Les TEP étaient effectuées au repos et sous stress.

La sensibilité et la spécificité de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour détecter les anomalies de perfusion myocardique, par rapport à la coronarographie invasive réalisée dans les six mois, avec la présence d'une sténose coronaire obstructive > 67 % ont été évaluées.

Trois lecteurs indépendants ont examiné les TEP de perfusion myocardique sous stress et au repos en aveugle des résultats des angiographies coronariennes et des antécédents cliniques des patients.

#### **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 287 patients en prenant la moyenne des 3 évaluateurs. En présence de sténose coronaire obstructive > 67 %, la sensibilité a été de 87 % (IC non disponible) et la spécificité de 88 % (IC non disponible). En présence de sténose coronaire obstructive > 83,5 %, la sensibilité a été de 90 % (IC non disponible) et la spécificité de 88 % (IC non disponible). En présence de sténose coronaire obstructive > 90 %, la sensibilité a été de 92 % (IC non disponible) et la spécificité de 88 % (IC non disponible).

### **7.1.2.2 Etude de cohorte rétrospective Sampson et Al. 2007**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective chez des patients explorés par une TEP au  $^{82}\text{Rb}$  avec correction d'atténuation tissulaire par tomодensitométrie puis un examen par une coronarographie invasive dans les 180 jours suivant l'imagerie. L'objectif était d'évaluer la performance diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  en termes de détection de maladie coronarienne par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du centre Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. Les patients de la cohorte avaient une exploration par une TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour une suspicion de maladie coronarienne et un examen par une coronarographie invasive dans les 6 mois suivant l'imagerie en raison de douleurs thoraciques ou de symptômes non classiques, avec de multiples facteurs de risque. Les patients ayant des antécédents connus de coronaropathie, d'infarctus du myocarde (IM) et/ou de signes d'ondes Q pathologiques à l'ECG de repos ou une revascularisation antérieure ont été exclus. Les TEP étaient effectuées au repos et sous stress (dypiridamole ou adénosine ou dobutamine).

La sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour détecter les anomalies de perfusion myocardique, par rapport à la coronarographie invasive réalisée dans les six mois avec la présence d'une sténose coronaire obstructive > 70% ont été évaluées.

Deux médecins nucléaires expérimentés en imagerie cardiologique ont examiné les TEP de perfusion myocardique sous stress et au repos en aveugle des résultats des angiographies coronariennes.

#### **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  avec correction d'atténuation tissulaire par tomодensitométrie ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 64 patients en prenant la moyenne des 2 évaluateurs.

L'âge moyen des patients était de  $62 \pm 15$  ans avec un IMC de  $31 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup>.

Au degré de sténose coronaire obstructive > 70 %, la sensibilité de la TEP a été de 93 % (IC<sub>95%</sub> [87 ; 99]), la spécificité de 83 % (IC<sub>95%</sub> [71 ; 91]) et la précision diagnostique de 87 % (IC<sub>95%</sub> [79 ; 93]).

#### **7.1.2.3 Etude de cohorte rétrospective Esteves et Al. 2008**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective chez des patients avec une exploration par une TEP au <sup>82</sup>Rb avec correction d'atténuation tissulaire par tomодensitométrie puis un examen par une coronarographie. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la TEP au <sup>82</sup>Rb en termes de détection de maladie coronarienne par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du centre Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, USA. Les patients de la cohorte avaient une exploration par une TEP au <sup>82</sup>Rb pour une suspicion de maladie coronarienne (probabilité prétest intermédiaire à élevée de la maladie) et évalués par une coronarographie invasive dans une durée moyenne de 17 jours suivant l'imagerie. Les TEP étaient effectuées sous stress (adénosine).

La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN de la TEP au <sup>82</sup>Rb pour détecter les anomalies de perfusion myocardique, par rapport à la coronarographie invasive réalisée dans les six mois avec la présence d'une sténose coronaire obstructive > 50 % ainsi que la présence d'une sténose coronaire obstructive > 70 % ont été évaluées.

Deux lecteurs indépendants expérimentés ont examiné les TEP de perfusion myocardique en aveugle des données cliniques des patients. Si des interprétations étaient discordantes entre les deux lecteurs, un consensus d'interprétation avait lieu.

#### **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au <sup>82</sup>Rb avec correction d'atténuation tissulaire par tomодensitométrie ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 52 patients avec une probabilité prétest intermédiaire à élevée de la maladie.

L'âge moyen des patients était de 67,1 ± 11,1 ans. Au degré de sténose coronaire obstructive > 50 %, la sensibilité a été de 86 % (IC non disponible), la spécificité de 100 % (IC non disponible), la VPP de 100 % (IC non disponible) et la VPN de 57 % (IC non disponible). Au degré de sténose coronaire obstructive > 70 %, la sensibilité a été de 90 % (IC non disponible), la spécificité de 83 % (IC non disponible), la VPP de 95 % (IC non disponible) et la VPN de 71 % (IC non disponible).

#### **7.1.2.4 Etude de cohorte rétrospective de Hsiao et al. 2013**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective chez des patients avec une exploration par une TEP au <sup>82</sup>Rb avec correction d'atténuation tissulaire par tomодensitométrie puis avec un examen par une coronarographie dans les 180 jours suivant l'imagerie pour les patients avec une suspicion de maladie coronarienne. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la TEP au <sup>82</sup>Rb en termes de détection de maladie coronarienne par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patient provenant du centre Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. Les patients de la cohorte avaient une exploration par une TEP au <sup>82</sup>Rb pour une suspicion de maladie coronarienne et évalués par une coronarographie invasive dans les 6 mois suivant l'imagerie pour les patients avec une suspicion de maladie coronarienne. Les patients avec une probabilité faible de maladie coronarienne n'étaient pas évalués par coronarographie. Les TEP étaient effectuées sous stress (regadenoson). Les patients ayant des antécédents connus de coronaropathie, de signes d'ondes Q pathologiques à l'ECG de repos ou une revascularisation coronaire antérieure ont été exclus.

La sensibilité et la spécificité de la TEP au <sup>82</sup>Rb pour détecter les anomalies de perfusion myocardique, par rapport à la coronarographie invasive réalisée dans les six mois avec la présence d'une sténose de l'artère coronaire principale gauche > 50 % ou une sténose dans d'autres artères coronaires > 70% ont été évaluées.

Quatre lecteurs indépendants expérimentés ont examiné les TEP de perfusion myocardique sous stress en aveugle des données cliniques des patients.

## **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  avec correction d'atténuation tissulaire par tomодensitométrie ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 96 patients avec une exploration pour une suspicion de maladie coronarienne et évalués par une coronarographie invasive dans les 6 mois suivant l'imagerie ainsi qu'un groupe de 38 patients avec une probabilité prétest faible de maladie coronarienne qui n'ont pas été évalués par une coronarographie invasive.

L'âge moyen des patients était de  $63 \pm 12$  ans, avec un IMC de  $31 \pm 9$  kg/m<sup>2</sup>.

Chez les 96 patients avec une exploration pour une suspicion de maladie coronarienne et évalués par une coronarographie invasive dans les 6 mois suivant l'imagerie, au degré de sténose de l'artère coronaire principale gauche > 50 % ou une sténose dans d'autres artères coronaires > 70%, la sensibilité a été de 92 % (IC 95% [83 ; 97]) et la spécificité de 77 % (IC 95% [66 ; 86]) sur l'ensemble de la population analysée. Chez les 38 patients avec une probabilité prétest faible de maladie coronarienne, la spécificité a été de 97 % (IC 95% [86 ; 99]).

### **7.1.3 Etudes ayant comparé les performances de la TEP au $^{82}\text{Rb}$ et de la TEMP au $^{201}\text{Tl}$**

#### **7.1.3.1 Etude de cohorte prospective de Go et Al. 1990**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective chez des patients avec une exploration par une TEP au  $^{82}\text{Rb}$  puis par une TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  après avoir réalisé une coronarographie. L'objectif était de comparer chez des patients coronariens les performances diagnostiques de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  à la TEP avec le  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires obstructives en utilisant la coronarographie invasive comme technique de référence.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du centre Cleveland Clinic Foundation, USA. Les patients de la cohorte avaient une exploration par une TEP au  $^{82}\text{Rb}$  puis par une TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  après avoir eu précédemment une exploration par une coronarographie invasive dans les 6 mois précédent l'imagerie. Les TEP étaient effectuées sous stress (dipyridamole).

La sensibilité, la spécificité et la précision de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  pour détecter les anomalies de perfusion myocardique, par rapport à la coronarographie invasive réalisée dans les six mois avant l'imagerie ont été évaluées.

Un lecteur indépendant expérimenté a examiné les TEP et les TEMP en aveugle des données cliniques des patients et des résultats des coronarographies.

## **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 202 patients avec une exploration par une coronarographie invasive dans les 6 mois avant l'imagerie.

Chez les 202 patients, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  étaient de 93 %, 78 % et 90 % versus 76 %, 80 % et 77 % pour la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$ , respectivement (IC non disponible). La différence de sensibilité et de précision diagnostique était significative entre les deux techniques d'imagerie en faveur de la TEP ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait aucune différence significative en termes de spécificité.

#### **7.1.3.2 Etude de cohorte prospective de Stewart et Al. 1991**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective chez des patients avec une exploration par une TEP au  $^{82}\text{Rb}$  puis par une TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  après avoir réalisé une coronarographie. L'objectif était de comparer chez des patients coronariens les performances diagnostiques de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  à la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires obstructives en prenant la coronarographie invasive comme technique de référence.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du centre de l'Université du Michigan, USA. Les patients de la cohorte avaient une exploration par TEP au  $^{82}\text{Rb}$  puis par TEMP au  $^{201}\text{Tl}$ . Les TEP étaient effectuées sous stress pharmacologique (dipyridamole).

La sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  pour détecter les anomalies de perfusion myocardique, par rapport à la coronarographie invasive ont été évaluées.

Deux lecteurs indépendants expérimentés ont examiné les TEP et les TEMP en aveugle des données cliniques des patients et des résultats des coronarographies.

### **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 81 patients avec une exploration par une coronarographie invasive.

Chez les 81 patients, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires  $> 50\%$  étaient de 84 %, 88 % et 85 %, respectivement, comparativement à 84 %, 53 % et 79 % pour la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  (IC non disponible). La différence de spécificité était significative entre les deux techniques d'imagerie en faveur de la TEP ( $p < 0,05$ ).

Chez les 81 patients, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires  $> 70\%$  étaient de 85 %, 84 % et 85 %, respectivement, comparativement à 87 %, 53 % et 78 % pour la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  (IC non disponible). La différence de spécificité était significative entre les deux techniques d'imagerie en faveur de la TEP ( $p < 0,05$ ).

#### **7.1.4 Etudes ayant comparé les performances de la TEP au $^{82}\text{Rb}$ et de la TEMP au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi :**

##### **7.1.4.1 Etude de cohorte rétrospective de Bateman, et Al. 2006**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective dans 2 groupes de patients : un groupe avec exploration par la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et l'autre groupe par la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. L'objectif de cette étude était de comparer les performances diagnostiques de la SPM avec un test pharmacologique en TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi et de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  dans deux groupes appariés de patients matchés par sexe, indice de masse corporelle et sévérité des lésions coronariennes et évalués par la technique de référence (coronarographie invasive) dans les 60 jours suivant l'imagerie.

Quatre médecins nucléaires expérimentés en imagerie cardiologique ont examiné les TEP et les TEMP sous stress et au repos en aveugle des résultats des coronarographies.

### **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ont été établies par rapport à la technique de référence (coronarographie invasive) pour 170 patients (85 pour la TEP et 85 pour la TEMP). Les patients avec une probabilité pré-test faible de maladie coronaire n'ont pas été évalués par une coronarographie invasive et ne sont pas inclus dans l'évaluation des performances diagnostiques.

La sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires au degré  $> 50\%$  étaient de 86 %, 100 % et 91 %, respectivement, comparativement à 81 %, 66 % et 76 % pour la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (IC non disponible). La différence de spécificité et de précision diagnostique était significative entre les deux techniques d'imagerie en faveur de la TEP ( $p=0,00008$  pour la spécificité et  $p=0,002$  pour la précision diagnostique).

La sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires au degré  $> 70\%$  étaient de 87 %, 93 % et 89 %, respectivement, comparativement à 82 %, 73 % et 79 % pour la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (IC non disponible). La différence de spécificité et de précision diagnostique était significative entre les deux techniques d'imagerie en faveur de la TEP ( $p=0,02$  pour la spécificité et  $p=0,03$  pour la précision diagnostique).

#### **7.1.4.2 Etude de cohorte prospective de Hyafil et al. 2020**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective ayant comparé dans une population de femmes et d'hommes en surpoids, la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi avec l'utilisation de la dernière génération de gamma caméras (caméras avec détecteurs CZT). Cette étude a rassemblé les données des patients provenant de deux centres : Hôpital Bichat APHP et CHU de Nancy. L'objectif de l'étude était de comparer les performances diagnostiques pour la détection d'une ischémie cardiaque de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et celles de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi chez une population de femmes et d'hommes en surpoids. Les patients inclus devaient respecter les critères d'inclusion suivants : Surpoids ( $\text{IMC} \geq 25$ ) pour les hommes ou femmes quel que soit l'IMC, adressés dans le département de médecine nucléaire pour réaliser une scintigraphie cardiaque diagnostique, avec un risque pré-test intermédiaire de prévalence de la coronaropathie ( $\geq 3$  facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients asymptomatiques ou prévalence de MC  $\geq 30\%$  en utilisant le score DIAMOND-FORRESTER chez les patients symptomatiques).

Deux lecteurs ont examiné les TEP et les TEMP en aveugle de chaque imagerie et des résultats de la coronarographie. Les patients avec au moins un des tests (TEP ou TEMP) classés comme anormal étaient évalués par une coronarographie invasive avec mesure de la réserve de flux coronaire en présence d'une sténose coronaire  $\geq 50\%$ . Les patients avec les deux tests classés comme normaux étaient suivis à un an pour identifier la survenue d'événements coronariens aigus. La positivité a été définie comme un critère composite d'évaluation, comprenant la présence d'une sténose coronaire  $\geq 50\%$  diagnostiquée par coronarographie ou, en l'absence de coronarographie, la survenue d'un événement coronarien aiguë durant l'année de suivi des patients.

#### **Résultats :**

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ont été établies pour 308 patients. L'âge moyen des patients était de  $60,7 \pm 9,6$  ans, avec un IMC de  $31,8 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$ , 46,1 % des patients étaient des femmes.

Dans la population générale ( $n = 308$ ), la sensibilité et la spécificité de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires au degré  $> 50\%$  étaient de 85,0 % et de 93,3 %, respectivement, comparativement à 57,3 % et 93,9 % pour la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (IC non disponible). La différence de sensibilité était significative entre les deux techniques d'imagerie en faveur de la TEP ( $p < 0,05$ ).

Dans le sous-groupe des femmes ( $n = 142$ ), la sensibilité et la spécificité de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires au degré  $> 50\%$  étaient de 80,7 % et de 95,0 %, respectivement, comparativement à 48,2 % et 97,0 % pour la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (IC non disponible). Les différences de sensibilité et de spécificité n'étaient pas significatives.

Dans le sous-groupe des patients en surpoids ( $n = 170$ ), la sensibilité et la spécificité de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  pour la détection de sténoses coronaires au degré  $> 50\%$  étaient de 78,5 % et de 93,8 %, respectivement, comparativement à 64,5 % et 96,3 % pour la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (IC non disponible). Les différences de sensibilité et de spécificité n'étaient pas significatives.

#### **7.1.4.3 Meta-analyse de Mc Ardle, et Al. 2012**

##### **Méthodes**

La méta-analyse de Mc Ardle et al. 2012 avait pour objectif de comparer les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi pour la détection de sténoses coronaires obstructives.

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en mars 2012. L'analyse et la sélection des articles ont été réalisées par deux lecteurs indépendants et arbitrage par un troisième en cas de discordance. La qualité des études incluses a été évaluée par le questionnaire QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies). Cette RSL avait pour objectif d'identifier toutes les études prospectives, observationnelles, rétrospectives et série de cas évaluant les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi pour la détection de sténoses coronaires obstructives en utilisant la coronarographie invasive comme technique de référence. Seules les études pour lesquelles des données étaient disponibles pour calculer les taux de vrais

positifs, vrais négatifs, faux positifs et faux négatifs et où les données d'exactitude ont été rapportées par patient ont été incluses.

L'hétérogénéité statistique entre les études a été évaluée par le test Q de Cochrane et le Test I<sup>2</sup>. Des analyses en sous-groupe ont été réalisées pour explorer les sources possibles d'hétérogénéité. La liste des études incluses est indiquée dans le tableau 1 ci-dessous :

**Tableau 1. Etudes incluses dans la méta-analyse de Mc Ardle et al. 2012**

| Nom de l'étude                            | Sensibilité versus coronarographie (IC95%) | Spécificité versus coronarographie (IC95%) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>TEP au <sup>82</sup>Rb</b>             |                                            |                                            |
| Bateman 2006                              | 0,86 (0,77-0,93)                           | 1,00 (0,91-1,00)                           |
| Chow 2007                                 | 0,95 (0,74-1,00)                           | 0,60 (0,15-0,95)                           |
| Dorbala 2007                              | 0,92 (0,82-0,98)                           | 1,00 (0,94-1,00)                           |
| Esteves 2008                              | 0,86 (0,73-0,95)                           | 1,00 (0,89-1,00)                           |
| Esteves 2010                              | 0,90 (0,76-0,97)                           | 0,86 (0,71-0,95)                           |
| Go 1990                                   | 0,93 (0,88-0,97)                           | 0,78 (0,64-0,88)                           |
| Grover McKay 1992                         | 1,00 (0,79-1,00)                           | 0,73 (0,45-0,92)                           |
| Groves 2009                               | 0,91 (0,72-0,99)                           | 0,90 (0,55-1,00)                           |
| Marwick 1992                              | 0,90 (0,80-0,96)                           | 1,00 (0,40-1,00)                           |
| Marwick CABG 1992                         | 0,93 (0,82-0,99)                           | 0,75 (0,19-0,99)                           |
| Nakazato 2011                             | 0,85 (0,74-0,93)                           | 0,86 (0,64-0,97)                           |
| Sampson 2007                              | 0,93 (0,81-0,99)                           | 0,83 (0,71-0,91)                           |
| Santana 2007                              | 0,93 (0,82-0,99)                           | 0,77 (0,59-0,90)                           |
| Stewart 1991                              | 0,83 (0,71-0,92)                           | 0,86 (0,64-0,97)                           |
| Williams 1994                             | 0,87 (0,79-0,93)                           | 0,88 (0,81-0,94)                           |
| <b>TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi</b> |                                            |                                            |
| Bateman 2009                              | 0,82 (0,71-0,90)                           | 0,82 (0,66-0,92)                           |
| Heller 2004                               | 0,97 (0,83-1,00)                           | 0,83 (0,71-0,92)                           |
| Lee 2000                                  | 0,72 (0,55-0,85)                           | 0,76 (0,56-0,90)                           |
| Links 2000                                | 0,88 (0,76-0,96)                           | 0,92 (0,82-0,97)                           |
| Schepsis 2007                             | 0,76 (0,61-0,88)                           | 0,91 (0,77-0,98)                           |
| Thomson 2005                              | 0,86 (0,77-0,93)                           | 0,79 (0,89-0,92)                           |
| Venero 2009                               | 0,85 (0,77-0,92)                           | 0,78 (0,68-0,86)                           |
| Xu 2010                                   | 0,86 (0,82-0,89)                           | 0,86 (0,83-0,89)                           |

## Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier :

- Pour la TEP au <sup>82</sup>Rb, 1572 articles publiés entre janvier 1990 et novembre 2011 parmi lesquels 15 ont été retenus pour la méta-analyse.

- Pour la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, 287 articles publiés entre mai 2000 et juillet 2011 parmi lesquels 8 ont été retenus pour la méta-analyse.

Au total, 3099 patients ont été inclus dans l'analyse, 1 344 patients ont été évalués par TEP et 1 755 ont été évalués par TEMP.

Il n'était pas précisé si la coronarographie était évaluée en aveugle des données d'imagerie pour 4 études TEP sur 15, et pour 6 études TEMP sur 8.

Dans le groupe TEP au <sup>82</sup>Rb, l'âge moyen des patients était de 61,75 ans et l'IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>.

Dans le groupe TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, l'âge moyen des patients était de 61,1 ans et l'IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>.

La sensibilité et la spécificité de la TEP au <sup>82</sup>Rb pour l'ensemble des patients (n = 1 344) étaient de 90 % (IC<sub>95%</sub> : [88 ; 92]), 88 % (IC<sub>95%</sub> : [85 ; 91]) respectivement et la précision diagnostique évaluée par l'aire sous la courbe (ASC) était de 0,95 pour la détection de lésions coronaires obstructives sur la coronarographie invasive. Les performances diagnostiques de la TEP au <sup>82</sup>Rb étaient similaires dans le groupe de patients sans maladie coronaire connue (n = 297). L'utilisation comme référence d'un degré de sténose coronaire > 50 % ou > 70 % sur la coronarographie invasive ne modifiait pas

significativement les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  (ASC : 0,948 vs. 0,954, respectivement)

La sensibilité et la spécificité de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi pour l'ensemble des patients ( $n = 1\,755$ ) étaient de 85 % (IC<sub>95%</sub> : [82 ; 87]) et de 85 % (IC<sub>95%</sub> : [82 ; 87]) respectivement et la précision diagnostique évaluée par l'ASC était de 0,90 pour la détection de lésions coronaires obstructives sur la coronarographie invasive. Les performances diagnostiques de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi étaient similaires dans le groupe de patients sans maladie coronaire connue ( $n = 1\,320$ ). L'utilisation comme référence d'un degré de sténose coronaire > 50 % présentait une aire sous la courbe supérieure par rapport au seuil de > 70 % (ASC : 0,91 vs. 0,87,  $p < 0,0001$ ).

La précision diagnostique évaluée par l'ASC de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  était supérieure à l'ASC de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi pour l'ensemble des patients (0,95 vs 0,90,  $p < 0,0001$ ).

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données de performance diagnostique sont décrites dans le présent l'avis.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Etude de cohorte prospective de Hyafil et al. 2020

La dose efficace totale moyenne par patient pour la scintigraphie de perfusion myocardique a été évaluée dans une population de femmes et d'hommes en surpoids selon l'examen diagnostique effectué : la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi.

La dose efficace totale moyenne calculée pour les patients évalués par TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi était à  $10,0 \pm 3,3$  mSv et à  $4,1 \pm 1,4$  mSv (2,4 mSv pour l'injection de  $^{82}\text{Rb}$  et 1,7 mSv pour l'acquisition) pour les patients évalués par TEP au  $^{82}\text{Rb}$ . La dose efficace totale était significativement plus faible avec la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  en comparaison à la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi chez les femmes ( $4,0 \pm 1,5$  contre  $9,2 \pm 3,3$  mSv, respectivement ;  $p < 0,05$ ), ainsi que chez les hommes ( $4,1 \pm 1,3$  contre  $10,6 \pm 3,3$  mSv, respectivement ;  $p < 0,05$ ).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) (version 1.2 d'octobre 2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | - Exposition excessive aux radiations (due à une erreur médicamenteuse)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Risques importants potentiels</b> | - Hypersensibilité / urticaire / éruption cutanée<br>- Exposition professionnelle aux rayonnements                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Informations manquantes</b>       | - Altération de la fertilité<br>- Exposition aux radiations pendant la grossesse<br>- Exposition aux radiations pendant l'allaitement<br>- Utilisation pédiatrique<br>- Exposition de patients avec insuffisance rénale<br>- Exposition de patients avec insuffisance hépatique<br>- Exposition de patients avec insuffisance cardiaque |

### 7.3.3 Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP, il est indiqué :

« Aucun évènement indésirable associé à CardioGen-82 n'a été observé lors de l'étude clinique. L'exposition à des rayonnements ionisants peut induire un cancer ou le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 6 mSv lorsque la radioactivité cumulée maximale recommandée de 4440 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme peu probable.

Une exposition involontaire des patients aux radiations ionisantes due à une contamination par le strontium peut survenir pour les patients recevant du chlorure de rubidium  $^{82}\text{Rb}$  issu du générateur CardioGen-82 lorsque le contrôle de qualité n'est pas réalisé correctement sur le site d'administration. Les directives concernant le contrôle de qualité sur les sites d'administration doivent être scrupuleusement respectées (voir rubrique 12). »

## 07.4 Résumé & discussion

CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique uniquement, destiné à la TEP du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée.

Le 82-Rubidium peut être obtenu, à la demande, à partir d'un générateur (système peu volumineux permettant de collecter une dose de radio-traceur après perfusion avec un petit volume de liquide). Pour définir l'intérêt de cette spécialité à visée diagnostique, il est avant tout nécessaire de disposer de performances diagnostiques fiables et précises, notamment en termes de sensibilité et de spécificité.

La demande d'inscription de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) évalué dans cet avis repose sur 12 études dont 9 ont été retenues :

- 4 études rétrospectives monocentriques : Williams et Al. 1994<sup>14</sup>, Sampson et Al. 2007<sup>15</sup>, Esteves et Al. 2008<sup>16</sup> et Hsiao et Al. 2013<sup>17</sup> évaluant les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.
- 2 études prospectives monocentriques : Go et Al. 1990<sup>18</sup> et Stewart et Al. 1991<sup>19</sup> comparant les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{201}\text{Tl}$  par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.
- 2 études : Batman et Al. 2006 rétrospective monocentrique et Hyafil et Al. 2020<sup>20</sup> prospective multicentrique comparant les performances diagnostiques de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  et de la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.

---

<sup>14</sup> Williams BR, Mullani NA, Jansen DE, Anderson BA. A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82. J Nucl Med. 1994; 35:1586-92

<sup>15</sup> Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007; 49:1052-8

<sup>16</sup> Esteves FP, Sanyal R, Nye JA, Santana CA, Verdes L, Raggi P. Adenosine stress rubidium-82 PET/computed tomography in patients with known and suspected coronary artery disease. Nucl Med Commun. 2008; 29:674-8

<sup>17</sup> Hsiao E, Ali B, Blankstein R, Skali H, Ali T, Bruyere J Jr, Kwong RY, Di Carli MF, Dorbala S. Detection of obstructive coronary artery disease using regadenoson stress and  $^{82}\text{Rb}$  PET/CT myocardial perfusion imaging. J Nucl Med. 2013; 54:1748-54

<sup>18</sup> Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, Saha GB, Neumann DR, Underwood DA, Simpfendorfer CC. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Med. 1990;31:1899-905

<sup>19</sup> Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gacioch GM, Kalus M, Squicciarini S, al-Aouar ZR, Schork A, Kuhl DE. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1991; 67:1303-10

<sup>20</sup> Hyafil F, Chequer R, Sorbets E, Estellat C, Ducrocq G, Rouzet F, Alfaiate T, Regaieg H, Abtan J, Leygnac S, Milliner M, Imbert L, Burg S, Ben Azzoune R, Potier L, Laouénan C, Quintin C, Roussel R, Hartemann A, Montalescot G, Marie PY, Steg G, Le Guludec D. Head-to-head comparison of the diagnostic performances of Rubidium-PET and SPECT with CZT camera for the detection of myocardial ischemia in a population of women and overweight individuals. J Nucl Cardiol. 2020; 27:755-768.

- 1 méta-analyse de Mac Ardle et Al. 2012<sup>21</sup> comparant les performances diagnostiques de la TEP au <sup>82</sup>Rb et de la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi par rapport à la technique de référence : la coronarographie invasive.

## ► Performances diagnostiques

Les données de performance diagnostique de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (<sup>82</sup>Rb)) ont été explorées dans plusieurs études qui ont toutes utilisé la coronarographie comme méthode de référence. Les performances diagnostiques de la TEP au <sup>82</sup>Rb ont également été comparées dans plusieurs études à la TEMP au <sup>201</sup>Tl et à la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi en utilisant la coronarographie comme méthode de référence. Les performances diagnostiques ont été variables selon les études, notamment en fonction de la population et du degré de sténose coronaire : la sensibilité variant de 80,7 % à 93 % et la spécificité de 53 % à 100 %. Les études sources individuelles ont un niveau de preuve hétérogène étant donné le caractère rétrospectif de la majorité d'entre elles, ou leur ancienneté, pour permettre d'apprécier la sensibilité et la spécificité dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée. De plus, pour une partie des résultats de sensibilité et de spécificité, les intervalles de confiance ne sont pas disponibles. Étant donné le peu de données obtenues concernant les valeurs prédictives positives et négatives, il n'est pas possible de conclure sur ces valeurs prédictives.

Les études comparant les performances de la TEP au <sup>82</sup>Rb et de la TEMP au <sup>201</sup>Tl ont suggéré des performances diagnostiques supérieures (sensibilité, spécificité et précision diagnostique) de la TEP au <sup>82</sup>Rb par rapport à la TEMP au <sup>201</sup>Tl.

Les études comparant les performances de la TEP au <sup>82</sup>Rb et de la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ont suggéré des performances diagnostiques supérieures de la TEP au <sup>82</sup>Rb par rapport à la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, notamment chez les patients obèses et chez les femmes.

Les résultats de la méta-analyse ont suggéré que la précision diagnostique évaluée par L'ASC de la TEP au <sup>82</sup>Rb était supérieure à l'ASC de la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi pour l'ensemble des patients. La portée des résultats de cette méta-analyse est limitée par :

- la grande hétérogénéité des études incluses ainsi que la qualité discutable de certaines d'entre elles.
- l'absence d'information sur l'évaluation de la coronarographie en aveugle ou non des données d'imagerie pour 4 études TEP sur 15, et pour 6 études TEMP sur 8 ce qui peut entraîner un biais d'évaluation.
- la mise en commun simple des sensibilités et spécificités dans la méta-analyse. Cette approche ignore les différences de seuil de positivité retenus entre études.
- la comparaison des caractéristiques des populations ayant été évalué par TEP au <sup>82</sup>Rb ou TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi montre des différences notables pour plusieurs variables.
- les résultats des AUC sont présentés sans mesure de précision pour quantifier l'estimation.

Comparativement à la TEMP, la technologie TEP est susceptible de permettre une détection plus efficace des radio-traceurs, une correction fiable de l'atténuation du signal par les tissus (notamment chez les patients obèses et chez les femmes) et une quantification précise des concentrations de radio-traceurs dans les tissus. Du fait des acquisitions dynamiques, la TEP permet une analyse quantitative de la perfusion tissulaire au repos et au stress et le calcul de la réserve de flux myocardique (valeur pronostique).

## ► Tolérance

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal de tolérance.

Dans l'étude de Hyafil et al. 2020, par rapport à la TEMP au <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, la TEP au <sup>82</sup>Rb a présenté un profil dosimétrique plus favorable.

<sup>21</sup> Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:1828-37

## Discussion

Compte-tenu :

- des données disponibles, ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quant à un éventuel avantage diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport à la TEMP,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie,
- du profil dosimétrique plus favorable de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport à la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi.

Sur la base des données présentées et des limites soulevées, l'Inter-Commission considère que CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

L'inter-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.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021<sup>22</sup>. Des recommandations européennes de l'ESC publiées en 2019<sup>23</sup> sont également disponibles. La séquence de prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique est initiée en présence de symptômes suspects (douleurs thoraciques, dyspnée), elle peut également s'adresser à des patients asymptomatiques consultant pour une évaluation approfondie en raison d'un examen paraclinique (épreuve d'effort ou imagerie) anormal. La première étape de prise en charge repose sur l'examen clinique, sur lequel le clinicien s'appuie pour calculer la probabilité pré-test à l'aide de scores validés. Il s'agit d'estimer la probabilité d'être atteint d'une maladie coronarienne obstructive. Cette estimation va ensuite conditionner la nature des investigations à mettre en œuvre le cas échéant :

- chez les patients présentant une probabilité pré-test faible, aucun examen complémentaire pour le diagnostic d'une cardiopathie ischémique n'est nécessaire, une autre cause de la douleur devra être recherchée.
- si la probabilité pré-test est élevée, une évaluation pronostique est recommandée pour décider de la suite de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Il s'agit du groupe pour lequel les tests non invasifs sont les plus bénéfiques. En cas de signes de sévérité, une coronarographie invasive peut être proposée d'emblée dans une optique de revascularisation précoce.
- chez les patients présentant une probabilité pré-test intermédiaire, des test diagnostiques peuvent être envisagés afin de confirmer le diagnostic et d'évaluer le degré de la sténose après avoir évalué la probabilité clinique globale de cardiopathie ischémique en fonction des modifications de la probabilité pré-test.

Les examens invasifs et non invasifs disponibles sont les suivants :

- les tests pour le diagnostic de l'ischémie :
  - ECG d'effort,
  - imagerie fonctionnelle de stress (test d'effort ou test pharmacologique) : échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP,
- l'imagerie non invasive morphologique (évaluation de l'anatomie coronaire) : scanner coronaire,
- la coronarographie : imagerie invasive de l'évaluation de l'anatomie coronaire.

Il est à noter que les recommandations de bonne pratique préconisent l'utilisation des examens non invasifs d'imagerie comme examen de première intention chez les patients présentant une probabilité pré-test intermédiaire et élevée. L'objectif est de réserver la coronarographie, examen

<sup>22</sup> Haute Autorité de Santé. Syndrome coronarien chronique. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2021

<sup>23</sup> Knuuti et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477

invasif, aux patients pour lesquels elle est indispensable (en vue d'une éventuelle revascularisation coronaire).

Il est recommandé de sélectionner le test non invasif de diagnostic initial en fonction de la probabilité clinique de la maladie coronarienne obstructive et des autres caractéristiques du patient influençant la performance du test, des préférences du patient, de l'expertise locale et de la disponibilité des tests.

#### **Place de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) dans la stratégie diagnostique :**

CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que la TEMP lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie de perfusion myocardique.

## **09 CONCLUSIONS DE L'INTER-COMMISSION**

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

► Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les maladies recherchées par la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  peuvent être des maladies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant profondément la qualité de vie

► La spécialité CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) est un médicament à visée diagnostique

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important

► Il existe des méthodes diagnostiques alternatives

► Il s'agit d'un médicament de première intention lorsque la technique d'imagerie fonctionnelle de stress est requise dans le cadre du bilan diagnostique du syndrome coronarien chronique.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte-tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du syndrome coronarien chronique,
  - du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport à la TEMP,
  - mais d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie du patient (moindre exposition aux rayonnements pour les patients) en raison du profil dosimétrique plus favorable de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport à la TEMP au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi,
- CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'Inter-Commission considère que le service médical rendu par CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) est important dans l'indication de l'AMM.**

**L'Inter-Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM**

### **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte-tenu de l'absence de démonstration probante de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique de la TEP au  $^{82}\text{Rb}$  par rapport aux autres spécialités approuvées pour la scintigraphie de perfusion myocardique, en

imagerie par Tomographie d'émission monophotonique, CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge diagnostique des syndromes coronariens chroniques nécessitant une scintigraphie de perfusion myocardique.

### 09.3 Population cible

La population cible de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) correspond aux patients adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée pour lesquels une imagerie par TEP du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique est réalisée, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique.

Compte tenu du fait que le choix du test est réalisé en fonction de la probabilité clinique de la maladie coronarienne obstructive et des autres caractéristiques du patient influençant la performance du test, des préférences du patient, de l'expertise locale et de la disponibilité des tests, il n'est pas possible de définir les patients qui seraient susceptibles de nécessiter une TEP au  $^{82}\text{Rb}$ .

La population cible de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( $^{82}\text{Rb}$ )) ne peut être quantifiée.

|                                                                         |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                          | Date de validation administrative* : 04/03/2021<br>Date d'examen et d'adoption : 20/10/2021                                                                                       |
| <b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>   | Non                                                                                                                                                                               |
| <b>Expertise externe</b>                                                | Oui                                                                                                                                                                               |
| <b>Présentation concernée</b>                                           | CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium ( <sup>82</sup> Rb)) 3,3-5,6 GBq, générateur radiopharmaceutique<br>Générateur pour élution de 3,3 à 5,6 GBq de 82Sr (CIP : 34009 550 633 9 1) |
| <b>Demandeur</b>                                                        | Laboratoires BRACCO IMAGING FRANCE                                                                                                                                                |
| <b>Liste concernée</b>                                                  | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                      |
| <b>AMM</b>                                                              | 26/04/2019 (procédure nationale)                                                                                                                                                  |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament en réserve hospitalière (RH)<br>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) - spécialistes autorisés radiopharmaceutiques    |
| <b>Code ATC</b>                                                         | V09GX04                                                                                                                                                                           |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire