



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
ET
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES
DISPOSITIFS
MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

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

AVIS

08 JUIN 2022

***flutémétamol(18F)*
VIZAMYL 400 MBq/mL, solution injectable**

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes :

- quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines
- et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer.

► Quelle place dans la stratégie diagnostique ?

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. Il se fonde tout d'abord sur la présence d'un trouble cognitif (par exemple syndrome amnésique de type hippocampique). En 2018, un consensus d'expert, a proposé une stratégie graduée et personnalisée par un repérage en soins primaires, un diagnostic étiologique appuyé sur une consultation spécialisée (gériatrie, neurologie, mémoire) complété d'une IRM encéphalique et d'examens biologiques sanguins de première ligne permettant le diagnostic de probabilité de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Pour les cas atypiques (trouble cognitif léger, malade jeune, trouble cognitif rapide, syndrome d'atrophie focale), des biomarqueurs de lésions notamment du liquide céphalorachidien (peptide amyloïde A β 42 et protéines Tau) ou la TEP peuvent être utilisés. Dans le cadre du trouble cognitif léger, le consensus recommande aux patients souhaitant un diagnostic de précision de pouvoir accéder à une amélioration de la précision diagnostique par les marqueurs lésionnels apportés par le liquide céphalorachidien ou la TEP.

Malgré les efforts qui ont été effectués au cours des plans maladies neurodégénératives successifs, il est considéré aujourd'hui que la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne sont pas diagnostiqués. Les raisons en sont multiples mais la plus importante pourrait être, d'après avis d'experts, un défaut de repérage dans la pratique de la médecine de premier recours (médecin généralistes). Dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019, il est précisé « l'intérêt d'un diagnostic bien fait, y compris lorsqu'il n'existe pas de traitement, [pour adapter] le parcours de santé et les modalités d'accompagnement afin de préserver la qualité de vie du malade ».

Place du médicament :

VIZAMYL (flutémétamol(18F)) a une place dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer, lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une TEP chez des patients avec une présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes : quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni les résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	<p>«Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.</p> <p>VIZAMYL est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques β-amyloïdes neuritiques dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer (MA) et pour d'autres causes de déficience cognitive. Vizamyl doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.</p> <p>Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, se référer aux rubriques 4.4 et 5.1. »</p>
SMR	<p>FAIBLE pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte, dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines - et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs Aβ42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique). <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques</p>
ASMR	<p>Compte-tenu de la corrélation suggérée entre la TEP-flutémétamol (18F) et les biomarqueurs du LCR, néanmoins variable entre les études et en l'absence de démonstration probante apportée par VIZAMYL (flutémétamol(18F)) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport à la recherche et le dosage des biomarqueurs du LCR (Aβ42, Tau et phosphoTau) réalisé après ponction lombaire, VIZAMYL (flutémétamol(18F)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer.</p> <p><u>Dans les autres situations cliniques (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet</p>
ISP	VIZAMYL (flutémétamol(18F)) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	VIZAMYL (flutémétamol(18F)) a une place dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer, lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une TEP chez des patients avec une présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans). Dans les circonstances suivantes : Quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).
Population cible	La population cible de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) ne peut être quantifiée.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité VIZAMYL (flutémétamol(18F)) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante obtenue le 22 août 2014 : **VIZAMYL est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques β -amyloïdes neuritiques dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer (MA) et pour d'autres causes de déficience cognitive. Vizamyl doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.**

Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, se référer aux rubriques 4.4 et 5.1.

Pour rappel, VIZAMYL a déjà déposé une demande d'inscription. Dans son avis d'inscription du 22 mars 2017, la Commission a attribué à VIZAMYL (flutémétamol(18F)) un SMR Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. La Commission a estimé que l'imagerie TEP après administration de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes ayant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déficience cognitive.

Deux autres médicaments diagnostiques dans la détection des plaques β -amyloïdes NEURACEQ (florbétaben 18F) et AMYVID (florbétapir 18F) ont obtenus un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale lors de leur évaluation par la Commission de Transparence^{1,2}. Ont notamment été pris en compte dans ces conclusions :

- les performances diagnostiques mal établies avec des profils de patients étudiés ne correspondant pas entièrement à la population de l'AMM, posant des questions sur la transposabilité des données,
- le fait que l'imagerie ne permette pas d'affirmer seule un diagnostic ou de prédire l'évolutivité des troubles cognitifs,
- l'absence d'intérêt démontré par rapport aux outils diagnostiques déjà disponibles, en particulier dans les situations de diagnostic différentiel difficile,
- l'absence de place dans la stratégie diagnostique.

L'utilisation de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) entre dans le cadre d'un acte inscrit à la CCAM (acte ACQL002) : « Tomoscintigraphie cérébrale par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié »),

¹ Avis de la commission de la Transparence d'AMYVID du 18 décembre 2013

² Avis de la commission de la Transparence de NEURACEQ du 09 janvier 2019

02 INDICATIONS

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

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

Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, se référer aux rubriques 4.4 et 5.1.»

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN DIAGNOSTIC

À ce jour, les données provenant d'études de cohorte permettent d'estimer qu'environ 900 000 personnes âgées de plus de 65 ans sont atteintes de maladie d'Alzheimer et autres démences en France³.

La maladie d'Alzheimer représente au moins les deux tiers des syndromes démentiels, les autres étiologies fréquentes sont la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence compliquant la maladie de Parkinson et la dégénérescence lobaire fronto-temporale⁴.

La maladie d'Alzheimer est définie par l'association d'un syndrome démentiel à la présence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique post mortem du cortex cérébral.

Les deux caractéristiques histologiques essentielles sont l'accumulation de plaques β -amyloïdes à l'extérieur des neurones (pathologie A β) et la formation, à l'intérieur des neurones, d'enchevêtrements d'une forme phosphorylée de la protéine Tau ou « dégénérescence neurofibrillaire » (pathologie Tau).

La dégénérescence neurofibrillaire n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et a été trouvée dans presque toutes les atteintes dégénératives du cerveau, ainsi que chez des sujets âgés sains, néanmoins, leur densité et leur localisation anatomiques sont des paramètres importants dans la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer⁵. Les plaques β -amyloïdes peuvent être classées en 2 groupes : « diffuses » et « neuritiques » (ou « séniles »).

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

³ Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. Eur J Epidemiol 2013; 28:493-502.

⁴ HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.

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

Dans plus de 95% des cas, les patients sont touchés par la forme tardive ou « sporadique » de la maladie d'Alzheimer, qui survient généralement après 65 ans⁶ et qui se manifeste principalement par un syndrome amnésique, inaugural et prédominant. Dans 2 à 5% des cas, il s'agit d'une forme à début précoce de la maladie d'Alzheimer, débutant avant 65 ans. Cette forme présente une forte composante héréditaire (10% versus moins de 2% pour les formes à début tardif)⁷.

► **Prise en charge diagnostique de la maladie d'Alzheimer**

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. Il se fonde tout d'abord sur la présence d'un trouble cognitif (par exemple syndrome amnésique de type hippocampique). En 2018, un consensus d'expert^{8,9} a proposé une stratégie graduée et personnalisée par un repérage en soins primaires, un diagnostic étiologique appuyé sur une consultation spécialisée (gériatrie, neurologie, mémoire) complété d'une IRM encéphalique et d'examen biologiques sanguins de première ligne permettant le diagnostic de probabilité de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Pour les cas atypiques (trouble cognitif léger, malade jeune, trouble cognitif rapide, syndrome d'atrophie focale), des biomarqueurs de lésions notamment du liquide céphalorachidien (peptide amyloïde Aβ42 et protéines Tau) ou la TEP peuvent être utilisés. Dans le cadre du trouble cognitif léger, le consensus recommande aux patients souhaitant un diagnostic de précision de pouvoir accéder à une amélioration de la précision diagnostique par les marqueurs lésionnels apportés par le liquide céphalorachidien ou la TEP.

Malgré les efforts qui ont été effectués au cours des plans maladies neurodégénératives successifs, il est considéré aujourd'hui que la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne sont pas diagnostiqués. Les raisons en sont multiples mais la plus importante pourrait être, d'après avis d'experts, un défaut de repérage dans la pratique de la médecine de premier recours (médecin généralistes). Dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019, il est précisé « l'intérêt d'un diagnostic bien fait, y compris lorsqu'il n'existe pas de traitement, [pour adapter] le parcours de santé et les modalités d'accompagnement afin de préserver la qualité de vie du malade ».

Il existe donc un besoin médical à optimiser les techniques diagnostiques dans la maladie d'Alzheimer afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) sont les spécialités approuvées pour l'imagerie TEP dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

⁶ Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016; 15: 455-532.

⁷ Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 664-70.

⁸ Krolak-Salmon P, Maillat A, Vanacore N, Selbaek G, Rejdak K, Traykov L, et al. Toward a Sequential Strategy for Diagnosing Neurocognitive Disorders: A Consensus from the « Act On Dementia » European Joint Action. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(2):363-72.

⁹ Krolak-Salmon P, Letrilliart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B, et al. Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs. *La Presse Médicale*. 1 janv 2018;47(1):75-83.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
AMYVID (florbétapir, ¹⁸ F) Lilly	Oui	Amyvid est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie TEP afin d'estimer la densité des plaques séniles de β-amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.	18/12/2013	Insuffisant	-	Non
NEURACEQ (florbétapène, ¹⁸ F) Life Radiopharma Berlin GmbH	Oui	Neuraceq est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation, par TEP, de la densité des plaques séniles β-amyloïdes dans le cerveau des patients adultes atteints de troubles cognitifs, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres causes de troubles cognitifs.	09/01/2019	Insuffisant	-	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

1
2
3
4
5
6
7
8
9

Scintigraphie :

L'ioflupane (¹²³I) (DATSCAN et STRIASCAN) possède une AMM dans la scintigraphie cérébrale pour le diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer. DATSCAN et STRIASCAN ont un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie diagnostique comme aide au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer^{10,11}. Le diagnostic avec DATSCAN et STRIASCAN étant plus spécifique que l'indication de VIZAMYL, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de VIZAMYL.

¹⁰ Avis de DATSCAN du 14 mars 2007

¹¹ Avis de STRIASCAN du 23 octobre 2019

1 **05.2** Comparateurs non médicamenteux

2 Imagerie morphologique :

3 Une IRM cérébrale est généralement réalisée lors du diagnostic, afin d'éliminer certains diagnostics
4 différentiels (malignité, atteintes vasculaires...) et d'évaluer le degré d'atrophie corticale.

5 6 Dosage des protéines TAU totales et phosphorylées ainsi que du peptide Aβ42 dans le LCR :

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

9

10 **► Conclusion**

11

12 Bien que disposant d'une AMM, AMYVID et NEURACEQ ne sont pas considérés comme des
13 comparateurs pertinents, prenant en compte leur absence de place dans la stratégie diagnostique
14 et leur SMR insuffisant. Les comparateurs cliniquement pertinents sont les comparateurs non
15 médicamenteux : le dosage des biomarqueurs du LCR (protéines TAU totales et phosphorylées
16 ainsi que le peptide Aβ42).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité VIZAMYL (flutémétamol(18F)) dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	Non applicable
Allemagne	Non	Non applicable
Pays-Bas	Oui	Non applicable
Belgique	Non	Pas applicable
Espagne	Oui	Même population que l'AMM
Italie	Oui	Même population que l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Performance diagnostique

7.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans son avis du 22/03/2017

VIZAMYL est un produit radiopharmaceutique composé de flutémétamol (18F), indiqué pour estimer la densité de plaques β -amyloïdes par TEP, chez les patients en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déclin cognitif.

Son évaluation repose essentiellement sur trois études de phase III :

- les études GE067-007 et GE067-015 ayant évalué les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol,
- l'étude longitudinale GE067-005 visant à évaluer l'intérêt de l'imagerie TEP-flutémétamol pour pronostiquer la maladie d'Alzheimer chez des sujets atteints de trouble cognitif léger de type amnésique.

L'étude pivot GE067-007, réalisée en ouvert, avec lecture des images en aveugle, a évalué les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol par rapport au diagnostic après autopsie, sur la base d'une analyse d'efficacité réalisée chez 68 patients âgés en moyenne de 80,8 ans, en fin de vie (espérance de vie inférieure à 1 an), dont le score MMSE moyen était d'environ 10. Parmi eux, 30 (44 %) avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer, 17 (25 %) d'autres types de démences et 21 (31 %) n'avaient aucun trouble cognitif ou démence. Les performances

diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol versus le diagnostic de certitude par anatomopathologie établies dans cette étude ont été :

- sensibilité = 88% (IC95% = [75 ; 96]), spécificité = 88% (IC95% = [69 ; 98]) ;
- VPP = 92 % (IC95% = [79 ; 98]), VPN = 82% (IC95% = [63 ; 94]) ;
- concordance des interprétations pour l'ensemble des lecteurs = 75%.

Ces résultats ont été confirmés par ceux de l'étude de suivi GE067-026. Cependant, leur pertinence peut être questionnée dans la mesure où la population sélectionnée dans cette étude (MMSE = 10) n'est pas représentative de la population susceptible de bénéficier de l'imagerie TEP-flutémétamol dans la pratique courante.

L'étude support GE067-015, étude ouverte a évalué la spécificité de l'imagerie TEP-flutémétamol sur la base d'une analyse portant sur 181 volontaires sains, âgés de 18 à 40 ans, sans facteurs de risque de maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, la spécificité a été de 99 % (IC95% = [68 ; 100]).

L'étude longitudinale GE067-005, a évalué l'intérêt de l'imagerie TEP-flutémétamol pour pronostiquer la maladie d'Alzheimer chez 232 sujets atteints de trouble cognitif léger de type amnésique. Après un suivi de 36 mois, une maladie d'Alzheimer a été cliniquement diagnostiquée chez 52 des 97 (54%) patients qui avaient un examen TEP positif et chez 29 des 127 (23%) patients qui avaient un examen négatif. La sensibilité de l'imagerie TEP-flutémétamol pour la prédiction de la conversion d'un trouble cognitif léger de type amnésique vers une maladie d'Alzheimer a été de 64%, IC95% = [54 ; 75] et la spécificité de 69%, IC95% = [60 ; 76].

Une étude visant à valider le programme de formation électronique du laboratoire (étude GE067-021) a également été déposée et montre des résultats comparables à ceux de l'étude GE067-007, réalisée avec une formation personnelle des lecteurs.

Il est à noter qu'aucune étude de corrélation entre la TEP-flutémétamol (18F) et les biomarqueurs du LCR réalisée après ponction lombaire n'a été réalisée par le laboratoire. De ce fait, il n'est pas possible de conclure sur leur place respective dans la stratégie diagnostique.

Dans le cadre de son développement clinique, 831 sujets ont été exposés à VIZAMYL. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rougeurs (2%), hypertension (1%), maux de tête (1%), vomissements (1%) et nausées (1%). Aucun décès considéré comme lié au flutémétamol n'a été signalé.

Au vu des données disponibles, les principaux risques devant faire l'objet d'une attention particulière lors de l'utilisation de VIZAMYL sont : le risque d'hypersensibilité, les risques inhérents à l'exposition à un radiopharmaceutique et les risques liés à la présence d'alcool et de sodium.

L'absence d'étude chez des patients ayant une présentation clinique atypique de maladie d'Alzheimer pose la question de la transposabilité des résultats en pratique courante.

De même, les données disponibles ne permettent pas de répondre aux questions posées sur la place d'un tel examen proposé en routine en l'absence de traitement modifiant l'histoire de la maladie malgré son intérêt potentiel dans un contexte de recherche clinique.

Par ailleurs, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites en termes de transposabilité des résultats en pratique courante, l'impact de VIZAMYL sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

7.1.2 Nouvelles données

La nouvelle demande d'inscription de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) repose sur un dossier bibliographique composé de 11 études : Salloway S et al. 2017¹², Rabinovici.G et al. 2019¹³, Zwan MD et al. 2017¹⁴, Fantoni E. et al. 2018¹⁵, Morris E et al. 2016¹⁶, Semah F. et al. 2018¹⁷, Barthel H et al. 2017¹⁸, Janelidze S et al. 2017¹⁹, Pannee J et al. 2016²⁰, Schindler SE et al. 2018²¹, Reimand J et al. 2020²².

Quatre publications ont été retenues : Salloway S et al. 2017, Zwan MD et al. 2017, Janelidze S et al. 2017, Pannee J et al. 2016.

Sept publications n'ont pas été retenues compte tenu de leur faible niveau de preuve au regard des données groupées disponibles et retenues :

- études dont l'analyse principale n'a pas porté sur le flutémétamol : Schindler SE et al. 2018, Reimand J et al. 2020.
- étude ne permettant pas d'isoler la performance diagnostique seul du flutémétamol par rapports aux autres médicaments diagnostiques utilisés dans la détection des plaques β -amyloïdes florbétaben (18F) et florbétapir (18F) : Rabinovici.G et al.
- méta-analyses dont la plupart des études ne portent pas sur l'utilisation du flutémétamol mais sur les autres médicaments diagnostiques utilisés dans la détection des plaques β -amyloïdes : Fantoni E. et al. 2018, Morris E et al. 2016.
- revue de la littérature (sans précision de la méthodologie employée) à visée descriptive : Semah F. et al. 2018, Barthel H et al. 2017

Etude de Salloway S et al. 2017

Il s'agit de l'étude d'une population de patients issus de l'étude GE067-026. L'objectif était d'évaluer les performances de la TEP au flutémétamol par rapport à trois mesures standard (SoT = standard of truth) validées en pathologie, dont l'études des composantes plaques séniles (CERAD « original » et « modifié ») et la composante amyloïde selon les directives NIA-AA 2012.

Après imagerie TEP, les patients en fin de vie décédés ont subi une exploration anatomo-pathologique pour évaluation de la charge de plaque amyloïde. L'interprétation de l'imagerie TEP a été réalisée en aveugle par cinq lecteurs indépendants formés qui ont comparés ces résultats aux résultats de l'exploration anatomo-pathologiques.

¹² Salloway S et al. Performance of 18F-Flutemetamol amyloid imaging against the neuritic plaque component of CERAD and the current (2012) NIA-AA recommendations for the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia Diagnosis Assessment & Disease Monitoring* 2017 9 25-34.

¹³ Rabinovici.G et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA* 2019;321(13):1286-1294. doi:10.1001/jama.2019.2000.

¹⁴ Zwan MD et al. Diagnostic impact of [18F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimer's research & therapy* 2017 ;9(1):2.

¹⁵ Fantoni E. et al. A systematic review and aggregated analysis on the impact of amyloid PET brain imaging on the diagnosis, diagnostic confidence and management of patients being evaluated for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018;63: 783-796.

¹⁶ Morris E et al. Diagnostic accuracy of (18F) amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(2):374-385.

¹⁷ Semah F. et al. L'imagerie moléculaire de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Médecine Nucléaire* 2018;42: 190-193.

¹⁸ Barthel H et al. Clinical Use and Utility of Amyloid Imaging. *J Nucl Med*. 2017.

¹⁹ Janelidze S et al. Concordance between different amyloid immuno assays and visual amyloid positron emission tomographic assessment. *JAMA Neurology* 2017;74(12): 1492-1501.

²⁰ Pannee J et al. Reference measurement procedure for CSF amyloid beta A β 1-42 and the CSF A β 1-42/A β 1-40 ratio – a cross validation study against amyloid PET. *Journal of Neurochemistry* 2016;139: 651-658

²¹ Schindler SE et al. Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging. *Alzheimer's & Dementia* 2018;14: 1460-1469.

²² Reimand J et al. Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. *Neurology* 2020;95:e2648-e2657.

Résultats :

Au total, l'étude a inclus 106 patients en fin de vie. L'âge moyen était de 80,8 ans, 48 patients étaient des femmes (45,3%). La sensibilité et la spécificité de la majorité des images étaient respectivement de 91,9% et 87,5% (IC non disponible) avec le CERAD original, 90,8% et 90,0% (IC non disponible) avec le CERAD modifié et 85,7% et 100% (IC non disponible) avec les critères NIA-AA de 2012.

Etude de Zwan MD et al. 2017

Il s'agit d'une étude prospective bi-centrique ayant inclus des patients suspectés de démence débutante adressés à un centre mémoire. Les patients inclus avaient un MMSE ≥ 18 et un âge ≤ 70 ans et pour lesquels la confiance dans le diagnostic était inférieure à 90% après le bilan diagnostique de routine. L'objectif de l'étude était d'évaluer la confiance dans le diagnostic avant et après l'imagerie ainsi que l'impact de l'imagerie TEP sur la stratégie de prise en charge des patients.

Tous les patients ont eu une imagerie en TEP avec injection de flutémétamol dont les images ont été interprétées visuellement.

Résultats :

Au total, les performances diagnostiques de la TEP au flutémétamol ont été établies pour 211 patients. L'âge des patients était de 62 ± 6 ans, 45 % (n = 95) étaient des femmes et le MMSE était de 23 ± 4 . Chez 27 patients sur 144 (19 %) ayant eu un diagnostic de MA avant la TEP, des médicaments ciblant la MA avaient déjà été prescrits avant la TEP. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Pre-PET diagnostic	MA (n=145)		Non-MA (n=66)	
	Positif	Negatif	Positif	Negatif
Résultats PET				
N	111 (77%)	34 (23%)	22 (33%)	44 (67%)

Après information des cliniciens des résultats du TEP amyloïde, le diagnostic a changé pour 41 des 211 patients (19%). Au total, la confiance dans le diagnostic a été modifiée de $69 \pm 12\%$ à $88 \pm 15\%$ après les résultats du TEP. Chez 79 patients (37%), les résultats du TEP ont conduit à une modification de la prise en charge, prioritairement pour l'initiation de médicaments de la MA.

Etude de Janelidze et al. 2017

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique chez des patients avec un MCI ou un déclin cognitif subjectif issus de la cohorte Suédoise BioFINDER et qui ont eu une imagerie TEP flutémétamol. L'objectif de cette étude était d'évaluer la concordance entre les taux de peptide A β 42 dans le LCR mesurés par 5 tests différents (Innotest classique, Innotest modifié, Lumipulse automatisé, Euroimmun et Meso scale discovery) et l'analyse visuelle des images TEP-amyloïde. Tous les patients ont eu une imagerie en TEP avec injection de flutémétamol dont les images ont été interprétées visuellement.

Les critères de jugement principaux étaient la concordance entre les taux de A β 42 et les ratios A β 42/ A β 40 et A β 42/tau avec l'analyse visuelle des images de flutémétamol.

Résultats :

Au total, l'étude a inclus 262 patients avec un MCI ou un déclin cognitif subjectif. L'âge moyen était de 70,9 ans, 108 patients étaient des femmes (41,2%) et 154 des hommes (58,8%)

Les corrélations observées entre les taux de A β 42 et la TEP au flutémétamol étaient les suivantes : INNOTEST modifié r=0,97, Lumipulse r=0,93, EUROIMMUN r=0,93 et Meso Scale Discovery r=0,95, INNOTEST classique r=0,88.

Les corrélations observées entre le ratio A β 42/ A β 40 et la TEP au flutémétamol étaient les suivantes : INNOTEST modifié r=0,70, Lumipulse r=0,64, EUROIMMUN r=0,73 et Meso Scale Discovery r=0,74, INNOTEST classique r=0,87.

Etude de Pannee et al. 2016

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique chez des patients non déments avec des symptômes cognitifs issus de la cohorte BIOFINDER et qui ont eu une imagerie TEP au flutémétamol et une ponction lombaire. Tous les patients ont eu une imagerie en TEP avec injection de flutémétamol dont les images ont été interprétées visuellement.

L'objectif de cette étude était de permettre une validation croisée des procédures de référence pour la mesure des concentrations d'(A β)1-42 et des ratios (A β)1-42/(A β)1-40 et (A β)1-42/(A β)1-38 dans le LCR comparativement à l'imagerie par TEP amyloïde après injection de 18F flutémétamol.

Résultats :

Au total, l'étude a inclus cent patients (dont 49 femmes) non déments avec des symptômes cognitifs. La concordance entre les concentrations d'(A β)1-42 dans le LCR et l'imagerie par TEP au flutémétamol en utilisant le seuil de 1 059 pg/mL a été de 66%. En utilisant les ratios (A β)1-42/(A β)1-40 et (A β)1-42/(A β)1-38, la concordance était de 89 %.

La sensibilité et la spécificité des concentrations d'(A β)1-42 dans le LCR comparativement à l'imagerie par TEP au flutémétamol après injection de 18F flutémétamol ont été de 82% et 81% respectivement avec une aire sous la courbe de 0,85.

En utilisant, les ratios (A β)1-42/(A β)1-40, l'aire sous la courbe a été de 0,95 et la sensibilité et spécificité ont été de 96% et 91% respectivement.

En utilisant, les ratios (A β)1-42/(A β)1-38, l'aire sous la courbe a été de 0,94 et la sensibilité et spécificité ont été de 88% et 96% respectivement.

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 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) a été établi sur la base des données provenant de l'administration à 831 sujets. Dans le cadre des études cliniques, la majorité des sujets a reçu une dose de 185 MBq \pm 10% et 154 sujets ont reçu une dose de 370 MBq \pm 10%.

L'événement indésirable (EI) le plus fréquent a été l'apparition de rougeurs au point d'injection, observée dans 17/831 (2%) des patients. Une réaction anaphylactoïde ayant nécessité l'administration d'adrénaline a été signalée. Cette réaction allergique a été attribuée à la présence de polysorbate 80 dans la formulation. Aucun cas de décès considéré comme lié au flutémétamol n'a été rapporté.

7.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues des PSUR (période du 31/10/2018 au 30/10/2021). Depuis le début de son utilisation (25 octobre 2013), un total cumulé de 27 278 sujets avait reçu au moins une dose de flutémétamol (18F).

Dans ce rapport, il est rapporté que les principaux risques de VIZAMYL sont liés à l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Une réaction anaphylactoïde s'est produite chez 831 sujets, ce qui donne un taux global de 0,12 % (catégorie de fréquence : peu fréquent).

Aucune modification substantielle du RCP ou du plan de gestion des risques (PGR) n'est intervenue à l'issue de l'analyse de ces données.

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

Le résumé des risques du PGR de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- hypersensibilité et réactions anaphylactoïdes
Risques importants potentiels	- erreur d'interprétation des images - développement de cancers et de maladies génétiques héréditaires dus à l'exposition aux rayonnements ionisants - utilisation hors-indication.
Informations manquantes	- tolérance chez les patients avec atteinte rénale - tolérance chez les patients avec atteinte hépatique - expérience clinique chez les patients recevant plus d'une dose

7.3.4 Données issues du RCP

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

- « **Réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques** : des réactions d'hypersensibilité à VIZAMYL ou à l'un de ses excipients ont été rapportées. Elles peuvent se manifester par les symptômes ou signes suivants : œdème oculaire/du visage, pâleur, dyspnée, irritation de la gorge, vomissements, rougeur, prurit, tiraillement de la peau, gêne respiratoire.
- **Risques de cancers et d'anomalies héréditaires** : l'exposition au médicament radiopharmaceutique VIZAMYL peut entraîner le développement de cancers et d'anomalies héréditaires. Comme la dose efficace est d'environ 5,9 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 185 MBq de flutémétamol (18F) est administrée. La probabilité de survenue de ces EI est faible. Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.
- **Risques liés à la présence d'alcool et de sodium** : VIZAMYL contient (7 vol %) d'éthanol (alcool), autrement dit jusqu'à 552 mg (environ 0,7 mL) par dose. Cette quantité peut être nocive en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. La présence de sodium (jusqu'à 1,8 mmol (soit 41 mg) par dose) doit également être prise en compte chez les patients suivant un régime hyposodé. »

07.4 Résumé & discussion

VIZAMYL est un produit radiopharmaceutique composé de flutémétamol (18F), indiqué pour estimer la densité de plaques β -amyloïdes par TEP, chez les patients en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déclin cognitif.

La demande d'inscription de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) évalué dans cet avis repose sur 11 études dont 4 ont été retenues :

Etude de Salloway S et al. 2017, dont l'objectif était d'évaluer les performances de la TEP au flutémétamol par rapport à trois mesures standard (SoT = standard of truth) validées en pathologie, dont l'études des composantes plaques séniles (CERAD « original » et « modifié ») et la composante amyloïde selon les directives NIA-AA 2012.

Après imagerie TEP, les patients en fin de vie décédés ont subi une exploration anatomo-pathologique pour évaluation de la charge de plaque amyloïde. L'interprétation de l'imagerie TEP a été réalisée en aveugle par cinq lecteurs indépendants formés qui ont comparés ces résultats aux résultats de l'exploration anatomo-pathologiques.

L'étude a inclus 106 patients en fin de vie. L'âge moyen était de 80,8 ans, 48 patients étaient des femmes (45,3%). La sensibilité et la spécificité de la majorité des images étaient respectivement de 91,9% et 87,5% (IC non disponible) avec le CERAD original, 90,8% et 90,0% (IC non disponible) avec le CERAD modifié et 85,7% et 100% (IC non disponible) avec les critères NIA-AA de 2012.

Etude de Zwan MD et al. 2017, prospective bi-centrique ayant inclus des patients suspectés de démence débutante adressés à un centre mémoire. Les patients inclus avaient un MMSE ≥ 18 et un âge ≤ 70 ans et pour lesquels la confiance dans le diagnostic était inférieure à 90% après le bilan diagnostique de routine. L'objectif de l'étude était d'évaluer la confiance dans le diagnostic avant et après l'imagerie ainsi que l'impact de l'imagerie TEP sur la stratégie de prise en charge des patients. Tous les patients ont eu une imagerie en TEP avec injection de flutémétamol dont les images ont été interprétées visuellement.

Les performances diagnostiques de la TEP au flutémétamol ont été établies pour 211 patients. L'âge des patients était de 62 ± 6 ans, 45 % (n = 95) étaient des femmes et le MMSE était de 23 ± 4 . Chez 27 patients sur 144 (19 %) ayant eu un diagnostic de MA avant la TEP, des médicaments ciblant la MA avaient déjà été prescrits avant la TEP. L'imagerie TEP flutémétamol a été positive chez 133 patients sur les 211 (63%) parmi lesquels 111 sur 145 (76%) avaient un diagnostic de MA avant l'imagerie.

Après information des cliniciens des résultats du TEP amyloïde, le diagnostic a changé pour 41 des 211 patients (19%). Au total, la confiance dans le diagnostic a été modifié de $69 \pm 12\%$ à $88 \pm 15\%$ après les résultats du TEP. Chez 79 patients (37%), les résultats du TEP ont conduit à une modification de la prise en charge, prioritairement pour l'initiation de médicaments de la MA.

Etude de Janelidze et al. 2017, rétrospective monocentrique chez des patients avec un MCI ou un déclin cognitif subjectif issus de la cohorte Suédoise BioFINDER et qui ont eu une imagerie TEP flutémétamol dont l'objectif était d'évaluer la concordance entre les taux de peptide A β 42 dans le LCR mesurés par 5 tests différents et l'analyse visuelle des images TEP-amyloïde. Tous les patients ont eu une imagerie en TEP avec injection de flutémétamol dont les images ont été interprétées visuellement.

L'étude a inclus 262 patients avec un MCI ou un déclin cognitif subjectif. L'âge moyen était de 70,9 ans, 108 patients étaient des femmes (41,2%) et 154 des hommes (58,8%)

Les corrélations observées entre les taux de A β 42 et la TEP au flutémétamol étaient les suivantes : INNOTEST modifié $r=0,97$, Lumipulse $r=0,93$, EUROIMMUN $r=0,93$ et Meso Scale Discovery $r=0,95$, INNOTEST classique $r=0,88$.

Les corrélations observées entre le ratio A β 42/ A β 40 et la TEP au flutémétamol étaient les suivantes : INNOTEST modifié $r=0,70$, Lumipulse $r=0,64$, EUROIMMUN $r=0,73$ et Meso Scale Discovery $r=0,74$, INNOTEST classique $r=0,87$.

Etude de Pannee et al. 2016, étude rétrospective monocentrique chez des patients non déments avec des symptômes cognitifs issus de la cohorte BIOFINDER et qui ont eu une imagerie TEP

flutémétamol et une ponction lombaire. Tous les patients ont eu une imagerie en TEP avec injection de flutémétamol dont les images ont été interprétées visuellement.

L'objectif de cette étude était de permettre une validation croisée des procédures de référence pour la mesure des concentrations d'(Aβ)1-42 et des ratios (Aβ)1-42/(Aβ)1-40 que (Aβ)1-42/(Aβ)1-38 dans le LCR comparativement à l'imagerie par TEP amyloïde après injection de 18F flutémétamol.

Au total, l'étude a inclus cent patients (dont 49 femmes) non déments avec des symptômes cognitifs. La concordance entre les concentrations d'(Aβ)1-42 dans le LCR et l'imagerie par TEP au flutémétamol en utilisant le seuil de 1 059 pg/mL a été de 66%. En utilisant les ratios (Aβ)1-42/(Aβ)1-40 et (Aβ)1-42/(Aβ)1-38, la concordance était de 89 %.

La sensibilité et la spécificité des concentrations d'(Aβ)1-42 dans le LCR comparativement à l'imagerie par TEP au flutémétamol après injection de 18F flutémétamol ont été de 82% et 81% respectivement avec une aire sous la courbe de 0,85.

En utilisant, les ratios (Aβ)1-42/(Aβ)1-40, l'aire sous la courbe a été de 0,95 et la sensibilité et spécificité ont été de 96% et 91% respectivement.

En utilisant, les ratios (Aβ)1-42/(Aβ)1-38, l'aire sous la courbe a été de 0,94 et la sensibilité et spécificité ont été de 88% et 96% respectivement.

Concernant la tolérance, les données disponibles ne mettent pas en évidence de nouveau signal de tolérance.

Discussion

Les plaques séniles β amyloïdes peuvent être présentes dans la substance grise de patients atteints d'autres démences neurodégénératives (démence à corps de Lewy, démence associée à la maladie de Parkinson) ainsi que chez des personnes âgées asymptomatiques, et que l'intérêt d'une TEP au flutémétamol positive est donc limité dans ces populations. De plus il n'existe pas de lien direct entre la densité des plaques β amyloïde et le diagnostic formel, la gravité ou l'évolutivité de maladie d'Alzheimer.

Il avait été discuté par la Commission lors de l'évaluation initiale :

- l'absence d'étude chez des patients ayant une présentation clinique atypique de maladie d'Alzheimer pose la question de la transposabilité des résultats en pratique courante.
- de même, les données disponibles ne permettent pas de répondre aux questions posées sur la place d'un tel examen proposé en routine en l'absence de traitement modifiant l'histoire de la maladie malgré son intérêt potentiel dans un contexte de recherche clinique.
- l'absence de donnée spécifique chez des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical, tout particulièrement dans les formes à début précoce (moins de 65 ans), formes atypiques avec atrophie focale, et les formes rapidement évolutives.

Les nouveaux éléments déposés par le laboratoire n'apportent néanmoins pas de données supplémentaires robustes par rapport à l'évaluation antérieure pour répondre à ces éléments de discussion.

Il avait été également souligné dans l'évaluation précédente qu'aucune étude de corrélation entre la TEP-flutémétamol (18F) et les biomarqueurs du LCR réalisée après ponction lombaire n'a été réalisée par le laboratoire. De ce fait, il n'était pas possible de conclure sur leur place respective dans la stratégie diagnostique.

L'étude de Janelidze et al. 2017 dont l'objectif était d'évaluer la concordance entre les taux de peptide Aβ42 dans le LCR mesurés par 5 tests différents et l'analyse visuelle des images TEP au flutémétamol a rapporté des coefficients de corrélation de 0,88 à 0,97 en fonction des différents tests.

L'étude de Pannee et al. 2016 a rapporté une concordance de 66 % entre les concentrations d'(Aβ)1-42 dans le LCR et l'imagerie par TEP au flutémétamol et de 89% entre les ratios (Aβ)1-42/(Aβ)1-40 et (Aβ)1-42/(Aβ)1-38 et l'imagerie par TEP au flutémétamol.

Au total, le laboratoire apporte des données suggérant une corrélation entre les biomarqueurs du LCR et l'imagerie par TEP au flutémétamol, néanmoins les niveaux de corrélations sont variables entre les études, entre les tests utilisés pour le dosage et selon les ratios de biomarqueurs.

Compte-tenu :

- De l'absence de données robustes par rapport à la précédente évaluation permettant de répondre à l'ensemble des limites soulevées par la Commission
- De la corrélation suggérée entre la TEP-flutémétamol (18F) et les biomarqueurs du LCR, néanmoins variable entre les études, entre les tests utilisés pour le dosage et selon les ratios de biomarqueurs.

Sur la base des données présentées et des limites soulevées, l'Inter-Commission considère que VIZAMYL (flutémétamol(18F)) apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin médical 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

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. Il se fonde tout d'abord sur la présence d'un trouble cognitif (par exemple syndrome amnésique de type hippocampique). En 2018, un consensus d'expert a proposé une stratégie graduée et personnalisée par un repérage en soins primaires, un diagnostic étiologique appuyé sur une consultation spécialisée (gériatrie, neurologie, mémoire) complété d'une IRM encéphalique et d'examen biologiques sanguins de première ligne permettant le diagnostic de probabilité de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Pour les cas atypiques (trouble cognitif léger, malade jeune, trouble cognitif rapide, syndrome d'atrophie focale), des biomarqueurs de lésions notamment du liquide céphalorachidien (peptide amyloïde A β 42 et protéines Tau) ou la TEP peuvent être utilisés. Dans le cadre du trouble cognitif léger, le consensus recommande aux patients souhaitant un diagnostic de précision de pouvoir accéder à une amélioration de la précision diagnostique par les marqueurs lésionnels apportés par le liquide céphalorachidien ou la TEP.

Malgré les efforts qui ont été effectués au cours des plans maladies neurodégénératives successifs, il est considéré aujourd'hui que la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne sont pas diagnostiqués. Les raisons en sont multiples mais la plus importante pourrait être, d'après avis d'experts, un défaut de repérage dans la pratique de la médecine de premier recours (médecin généralistes). Dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019, il est précisé « l'intérêt d'un diagnostic bien fait, y compris lorsqu'il n'existe pas de traitement, [pour adapter] le parcours de santé et les modalités d'accompagnement afin de préserver la qualité de vie du malade ».

Il existe donc un besoin médical à optimiser les techniques diagnostiques dans la maladie d'Alzheimer afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée.

Place de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) dans la stratégie thérapeutique :

VIZAMYL (flutémétamol(18F)) a une place dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer, lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une TEP chez des patients avec une présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte, dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans). Et dans les circonstances suivantes : quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).

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

► La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative du système nerveux central sévère et invalidante, aux répercussions familiales et sociales considérables.

► La spécialité VIZAMYL (flutémétamol(18F)) est un médicament à visée diagnostique.

► Compte tenu de l'absence d'étude chez des patients ayant une présentation clinique atypique de maladie d'Alzheimer pose la question de la transposabilité des résultats en pratique courante, des données disponibles ne permettent pas de répondre aux questions posées sur la place d'un tel examen proposé en routine en l'absence de traitement modifiant l'histoire de la maladie malgré son intérêt potentiel dans un contexte de recherche clinique, de l'absence de donnée spécifique chez des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt au regard du besoin médical, tout particulièrement dans les formes à début précoce (moins de 65 ans), formes atypiques avec atrophie focale, et les formes rapidement évolutives, de la corrélation suggérée entre la TEP-flutémétamol (18F) et les biomarqueurs du LCR, son rapport efficacité/effets indésirables est faible

► Il existe des méthodes diagnostiques alternatives, notamment le dosage de biomarqueurs dans le LCR (protéines A β 1-42, protéines Tau totales et protéines Tau phosphorylées)

► Il s'agit d'un examen de première intention lorsque la ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants.

Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée de la maladie d'Alzheimer
 - du besoin médical identifié à optimiser les techniques diagnostiques dans la maladie d'Alzheimer afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée.,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux techniques diagnostiques disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,
- VIZAMYL (flutémétamol(18F)) n'est pas 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 VIZAMYL (flutémétamol(18F)) est :

- **FAIBLE** pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte, dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes :

- quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines
- et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).

- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques

L'Inter-Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la sous-population de l'indication « pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, avec présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte, dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans) et dans les circonstances suivantes :

- quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines
- et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni des résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).»

L'Inter-Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de la corrélation suggérée entre la TEP-flutémétamol (18F) et les biomarqueurs du LCR, néanmoins variable entre les études, entre les tests utilisés pour le dosage et selon les ratios de biomarqueurs mais de l'absence de démonstration probante apportée par VIZAMYL (flutémétamol(18F)) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport à la recherche et le dosage des biomarqueurs du LCR (A β 42, Tau et phosphoTau) réalisé après ponction lombaire, **VIZAMYL (flutémétamol(18F)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer.

09.3 Population cible

La population cible est représentée par les patients chez lesquels une maladie d'Alzheimer est suspectée, avec une présentation clinique atypique en raison d'une présentation mixte dont les patients avec une forme atypique au plan symptomatique ou un âge de début précoce (sujets de moins de 65 ans). Dans les circonstances suivantes : Quand le déficit cognitif a été objectivement confirmé et que la cause du trouble cognitif reste incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé et les explorations recommandées par les guidelines et lorsque la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni les résultats non concluants (résultats équivoques non interprétables, résultats en discordance avec la présentation clinique).

Compte tenu du fait qu'il n'est pas possible d'estimer précisément la population pour laquelle la réalisation d'une ponction lombaire pour permettre la recherche et le dosage des biomarqueurs A β 42, Tau et phosphoTau dans le LCR est contre-indiquée, non réalisable ou a fourni les résultats non concluants, la population cible de VIZAMYL (flutémétamol(18F)) ne peut être quantifiée.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 08/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>Vizamyl 400 MBq/mL, solution injectable</u> Flacon en verre de 15 ml (CIP : 34009 550 002 0 4)
Demandeur	GE Healthcare SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	22/08/2014 (procédure centralisée) L'AMM est accompagné d'un PGR et d'une MARR qui consiste à former les professionnels de santé à l'interprétation des images.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.
Code ATC	V09AX04

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