



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

08 JUIN 2022

Butédronate
TECEOS 13 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge diagnostique de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum).

► Quelle place dans la stratégie diagnostique ?

Une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ATTR-CM) peut être suspectée en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Le diagnostic de cardiomyopathie est habituellement évoqué sur l'échocardiographie et l'ECG de surface, et confirmé par la scintigraphie cardiaque.

Le diagnostic d'ATTR-CM est le plus souvent suspecté devant une hypertrophie pariétale du ventricule gauche, qui est considérée comme significative si elle est supérieure à 13 ou 14 mm. Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie ou associées à la maladie sont notamment :

- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ;
- arythmies atriales : très fréquentes chez les patients atteints d'une ATTR sauvage ;
- troubles de la conduction : première manifestation cardiaque chez 7% des patients ;
- atteintes valvulaires : en particulier le rétrécissement aortique à bas débit, présentant souvent une forme clinique particulière (forme bas débit-bas gradient) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC).

Les recommandations européennes et nord-américaines de 2022 préconisent chez les patients présentant une forte suspicion clinique d'amylose cardiaque, après exclusion de présence de chaînes légères sériques ou monoclonales, la réalisation d'une scintigraphie cardiaque avec des radiotraceurs marqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -HDP, ^{99m}Tc -PYP) pour confirmer la présence d'amylose à transthyrétine.

Chez les patients adultes ayant des antécédents familiaux d'ATTR héréditaire et des symptômes évocateurs, la mise en évidence d'une mutation par séquençage du gène permet le diagnostic de l'ATTR héréditaire. Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteur d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux.

Place du médicament :

TECEOS (butédronate) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que les autres phosphonates radiomarqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc -HDP, ^{99m}Tc -PYP) lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie cardiaque à la recherche d'une amylose ATTR après la réalisation d'une échographie cardiaque et après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) (par immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum).

Comparativement à la biopsie endomyocardique, la scintigraphie myocardique est non invasive pour le patient, n'est pas douloureuse et n'entraîne pas de complications indésirables. La biopsie endomyocardique, diagnostic de certitude, est uniquement proposée aux cas douteux (grade de Perugini 1).

Motif de l'examen	Extension
Indication(s) concernée(s)	En scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum)
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu de l'absence de démonstration probante apportée par TECEOS (butédronate) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport aux autres phosphonates utilisés hors AMM en scintigraphie myocardique, TECEOS (butédronate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à OSTEOCIS (oxidronate (HDP) de sodium), Technescan HDP (oxidronate de sodium) et Technescan PYP (chlorure stanneux /pyrophosphate de sodium) dans la stratégie diagnostique de l'amylose cardiaque à transthyrétine.
ISP	TECEOS (butédronate) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TECEOS (butédronate) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que les autres phosphonates radiomarqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc-HDP, ^{99m}Tc-PYP) lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie cardiaque à la recherche d'une amylose ATTR après la réalisation d'une échographie cardiaque et après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) (par immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum). Comparativement à la biopsie endomyocardique, la scintigraphie myocardique est non invasive pour le patient, n'est pas douloureuse et n'entraîne pas de complications indésirables. La biopsie endomyocardique, diagnostic de certitude, est uniquement proposée aux cas douteux (grade de Perugini 1).
Population cible	La population cible de TECEOS (butédronate) ne peut être quantifiée.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de TECEOS (butédrionate) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante d'AMM obtenue le 27 décembre 2021 : **en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum).**

Dans l'avis d'inscription de TECEOS (butédrionate) du 02 décembre 1998, de la Commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR V dans l'indication :

« en scintigraphie osseuse pour la détection de zones dont l'ostéogénèse est altérée du fait de :

- Néoplasmes : détection et suivi des métastases osseuses
- Lésions non néoplasiques : pour faciliter l'évaluation de :
 - Ostéomyélite ;
 - Nécrose avasculaire ;
 - Maladie de Paget ;
 - Fractures de fatigue, fracture longitudinale du tibia ;
 - Prothèses articulaires descellées ou infectées ;
 - Algodystrophie ;
 - Viabilité des greffes osseuses. »

La scintigraphie myocardique avec le technétium-99 métastable (^{99m}Tc) permet de visualiser les dépôts d'amylose cardiaque ATTR (m ou wt). TECEOS (butédrionate) est un médicament mis à disposition dans le milieu hospitalier sous forme de trousse pour préparation radiopharmaceutique. L'image obtenue est analysée par un médecin nucléaire et contribue à l'établissement d'un diagnostic chez le patient.

L'utilisation de TECEOS (butédrionate) entre dans le cadre d'un acte inscrit à la CCAM : DAQL007 : « Scintigraphie myocardique sans utilisation de traceur de perfusion »

02 INDICATIONS

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après reconstitution au moyen d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), le produit est utilisé :

- en scintigraphie osseuse pour la détection de zones dont l'ostéogénèse est altérée du fait de :
 - Néoplasmes : détection et suivi des métastases osseuses
 - Lésions non néoplasiques : pour faciliter l'évaluation de :
 - Ostéomyélite ;
 - Nécrose avasculaire ;
 - Maladie de Paget ;
 - Fractures de fatigue, fracture longitudinale du tibia ;
 - Prothèses articulaires descellées ou infectées ;
 - Algodystrophie ;
 - Viabilité des greffes osseuses.
- **en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum). »**

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN DIAGNOSTIC

L'amylose à transthyrétine (ATTR) est une maladie causée par le dépôt d'une forme instable et mal repliée de la transthyrétine, qui s'accumule sous forme de fibrilles amyloïdes toxiques. La transthyrétine est une protéine synthétisée par le foie, normalement impliquée dans le transport de la thyroxine. L'anomalie peut être génétique, liée à une mutation sur le gène de la transthyrétine, c'est la forme dite héréditaire, à transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la protéine transthyrétine sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients¹.

Elle peut également être due aux dépôts d'une forme anormale de transthyrétine dite sénile, c'est la forme sauvage. L'ATTR est une maladie rare, avec une prévalence estimée à 1/100.000² dans la population mondiale. Il n'a pas été retrouvé d'estimation de sa prévalence spécifiquement dans les formes cardiaques.

Spécificités selon les types d'amylose à transthyrétine³:

- l'amylose à transthyrétine (ATTR) sauvage est une maladie qui touche le plus souvent des patients masculins et âgés en moyenne de 70 ans. Les signes cliniques de cette forme sont essentiellement cardiaques.
- l'ATTR héréditaire débute généralement chez des patients plus jeunes, vers 60 ans, avec un ratio hommes-femmes plus équilibré que dans l'ATTR sauvage. Selon le type de mutation, on retrouve une expression variée de signes cardiaques ou neurologiques.

► Prise en charge diagnostique de l'amylose à transthyrétine

Une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ATTR-CM) peut être suspectée en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁴. Le diagnostic de cardiomyopathie est habituellement évoqué sur l'échocardiographie et l'ECG de surface, et confirmé par la scintigraphie cardiaque⁵.

Le diagnostic d'ATTR-CM est le plus souvent suspecté devant une hypertrophie pariétale du ventricule gauche, qui est considérée comme significative si elle est supérieure à 13 ou 14 mm. Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie ou associées à la maladie sont notamment⁶ :

- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ;
- arythmies atriales : très fréquentes chez les patients atteints d'une ATTR sauvage ;
- troubles de la conduction : première manifestation cardiaque chez 7% des patients ;
- atteintes valvulaires : en particulier le rétrécissement aortique à bas débit, présentant souvent une forme clinique particulière (forme bas débit-bas gradient) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC).

¹ [Internet] Consulté le 23/05/2022 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

² Parman Y, Adams D et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe : where are we now ? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion* 2016; 29:S3-S13.

³ [Internet] Consulté le 21/08/2020 <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-lecardiologue/la-physiopathologie-et-classification-des-amyloses>

⁴ Donnelly JP and Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017;84:12- 26.

⁵ Kittleson MM, Maurer MS, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 ; 142 : e7-e22

⁶ Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A et al. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70:991-1004.

Les recommandations européennes⁷ et nord-américaines de 2022⁸ préconisent chez les patients présentant une forte suspicion clinique d'amylose cardiaque, après exclusion de présence de chaînes légères sériques ou monoclonales, la réalisation d'une scintigraphie cardiaque avec des radiotraceurs marqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-HDP, ^{99m}Tc-PYP) pour confirmer la présence d'amylose à transthyrétine.

Chez les patients adultes ayant des antécédents familiaux d'ATTR héréditaire et des symptômes évocateurs, la mise en évidence d'une mutation par séquençage du gène permet le diagnostic de l'ATTR héréditaire. Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteur d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux.

Le besoin médical dans le diagnostic de l'amylose à transthyrétine est partiellement couvert car bien qu'il existe des alternatives disponibles, il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs de TECEOS (butédrionate) sont les spécialités utilisées en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR).

Les autres radiotraceurs marqués au technétium-99 métastable : OSTEOCIS (oxidronate (HDP) de sodium), Technescan HDP (oxidronate de sodium) et Technescan PYP (chlorure stanneux /pyrophosphate de sodium) sont utilisés et recommandés hors-AMM en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) en Europe et aux Etats-Unis.

⁷ Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C et al. 2021, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail, 23: 512-526

⁸ Heidenreich P, Bozkurt B et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 ; 145 :e895-e1032

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La biopsie endomyocardique avec analyse histopathologique des dépôts d'amylose et typage des fibrilles amyloïdes par immunohistochimie et immunofluorescence. C'est la technique de référence (ou gold standard) pour le diagnostic de certitude.

► Conclusion

Les spécialités OSTEOCIS (oxidronate (HDP) de sodium), Technescan HDP (oxidronate de sodium) et Technescan PYP (chlorure stanneux /pyrophosphate de sodium) étant utilisées et recommandées hors-AMM en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR), ils sont considérés comme des comparateurs pertinents. Les comparateurs cliniquement pertinents sont également les comparateurs non médicamenteux : la biopsie endomyocardique.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité TECEOS (butédrionate) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, au sein de l'Union Européenne, TECEOS (butédrionate) dispose d'une AMM avec indication cardiaque uniquement en France.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de TECEOS (butédrionate) repose sur un dossier bibliographique composé de 11 études : De Haro-Del Moral et Al. 2012⁹, Di Bella et Al. 2016¹⁰, Gillmore et Al. 2016¹¹, Holcman et Al. 2019¹², Hutt et Al. 2014¹³, Hutt et Al. 2017¹⁴, Kristen et Al. 2014¹⁵, Lee et Al. 2020¹⁶, Moore et Al. 2017¹⁷, Perugini et Al. 2005¹⁸, Rapezzi et Al. 2011¹⁹.

Les études permettant d'évaluer les performances diagnostiques de la scintigraphie au ^{99m}Tc-DPD pour la détection de l'ATTR en utilisant la biopsie en technique de référence seront décrites ci-dessous, il s'agit des études de De Haro-Del Moral et Al. 2012, Gillmore et Al. 2016, Moore et Al. 2017.

⁹ De Haro-Del Moral F.J., Sánchez-Lajusticia A., Gómez-Bueno M., García-Pavía P., Salas-Antón C., Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with 99mTc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2012, 65(5), pp. 440-6.

¹⁰ Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P et al. Quantitative comparison between amyloid deposition detected by 99mTc-diphosphonate imaging and myocardial deformation evaluated by strain echocardiography in transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Circulation Journal*. 2016, 80, pp. 1998-2003.

¹¹ Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016, 133, pp. 2404-12.

¹² Holcman K, Szot W, Rubis P et al. Assessment of cardiac transthyretin amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy and echocardiography. *Kardiologia Polska*. 2019, 77(suppl 1).

¹³ Hutt DF, Quigley AM, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3 diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur. Heart J Cardiovasc. Imaging*. 2014, 15, pp. 1289-98.

¹⁴ Hutt D.F., Fontana M., et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99m Tc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017, 18(12), pp. 1344-50.

¹⁵ Kristen A.V., Scherer K., Buss S., Aus Dem Siepen F., Haufe S., Bauer R., Hinderhofer K., Giannitsis E., Hardt S., Haberkorn U., Katus H.A., Steen H. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014, 7(5), pp. 502-10.

¹⁶ Lee J, Kim K, Choi JO et al. 99mTc-DPD scintigraphy and SPECT/CT in patients with AL and ATTR type amyloidosis. *Medicine*. 2020, 99, p. 4.

¹⁷ Moore PT, Burrage MK, Mackenzie E, Law WP, Korczyk D, Mollee P. The utility of (99m)Tc-DPD scintigraphy in the diagnosis of cardiac amyloidosis: an Australian experience. *Heart Lung Circ*. 2017, 26(11), pp. 1183-90.

¹⁸ Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am. Coll. Cardiol*. 2005, 46(6), pp. 1076-84.

¹⁹ Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2011, 4, pp. 659-70.

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 de référence*		
		Positif	Négatif	
Technique d'imagerie	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 : biopsie

Parmi les mesures effectuées dans les études de performance diagnostique de TECEOS (butédrionate), 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 = $(a+b) / (a+b+c+d)$

7.1.1.1 Etude de De Haro-Del Moral et Al. 2012

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique chez des patients suspectés d'avoir une amylose cardiaque, suivis pour insuffisance cardiaque et transplantation dans le service de cardiologie de Madrid de 1996 à octobre 2011. L'objectif était d'étudier l'exactitude diagnostique de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD pour différencier l'amylose cardiaque liée à l'immuno-globuline monoclonale à chaîne légère (AL) de celle liée à la transthyrétine. La technique de référence était la biopsie.

Les patients avaient eu une évaluation cardiologique comprenant un électrocardiogramme et une échocardiographie. Les patients plus récemment évalués ont eu une imagerie par résonance magnétique cardiaque lorsque celle-ci n'était pas contre-indiquée. Le diagnostic final d'amylose était basé sur les résultats d'une biopsie. Tous les patients ont eu une scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.

Deux lecteurs médecins nucléaires ont examiné les résultats de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.

Résultats :

Au total, les performances diagnostiques de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD ont été établies pour différencier l'amylose cardiaque liée à l'immuno-globuline monoclonale à chaîne légère (AL) de celle liée à la transthyrétine par rapport à la technique de référence (biopsie) pour 19 patients. Une amylose cardiaque liée à la transthyrétine (ATTR) a été diagnostiquée chez 8 patients (héréditaire chez 3 patients et sénile chez 5 patients) et une amylose cardiaque à chaîne légère d'immunoglobuline monoclonale (AL) chez 11 patients. Avec une captation modérée à intense du ^{99m}Tc -DPD (score de Perugini 2-3), la sensibilité a été de 100 % (IC_{95%}, [93,75%-100%]), la spécificité de 100 % (IC_{95%}, [95,45%-100%]), la VPP de 100 % (IC_{95%}, [93,75%-100%]) et la VPN de 100 % (IC_{95%}, [95,45%-100%]). Les concordances inter-observateur et intra-observateur entre les 2 experts en médecine nucléaire qui ont évalué les images scintigraphiques étaient de 100 %.

7.1.1.2 Etude de Gillmore et Al. 2016

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique chez des patients suspectés d'avoir une amylose cardiaque ou une amylose cardiaque histologiquement diagnostiqué et suivis dans des centres spécialisés en Europe et aux Etats-Unis. L'objectif était d'étudier la performance diagnostique de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD/ ^{99m}Tc -PYP/ ^{99m}Tc -HMDP pour diagnostiquer l'ATTR. La technique de référence était la biopsie.

Les techniques diagnostiques incluaient l'électrocardiogramme, l'imagerie par résonance magnétique cardiaque, la scintigraphie cardiaque au ^{99m}Tc -DPD/ ^{99m}Tc -PYP/ ^{99m}Tc -HMDP et la biopsie. Tous les patients n'avaient pas eu l'ensemble des examens.

Résultats :

Au total, les performances diagnostiques de la scintigraphie cardiaque au ^{99m}Tc -DPD/ ^{99m}Tc -PYP/ ^{99m}Tc -HMDP ont été établies par rapport à la technique de référence (biopsie) pour 374 patients. La scintigraphie osseuse par le ^{99m}Tc -DPD a été utilisée chez 244 patients (65,2%), les autres patients ont eu une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -PYP (29,1%) et au ^{99m}Tc -HMDP (6%)

En considérant le résultat de la scintigraphie cardiaque positif pour un grade 1,2 ou 3 et négatif pour un grade 0, la sensibilité a été de 99 % (IC_{95%}, [97%-100%]), la spécificité de 68 % (IC_{95%}, [59%-77%])

En considérant le résultat de la scintigraphie cardiaque positif pour un grade 2 ou 3 et négatif pour un grade 0 ou 1, la sensibilité a été de 91 % (IC_{95%}, [87%-94%]), la spécificité de 87 % (IC_{95%}, [79%-92%])

7.1.1.3 Etude de Moore et Al. 2017

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique chez des patients avec un diagnostic confirmé d'ATTR et d'AL dans un centre en Australie. L'un des objectifs de l'étude était d'étudier la performance diagnostique de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD pour diagnostiquer l'ATTR. La technique de référence était la biopsie.

Tous les patients avec un diagnostic confirmé d'ATTR ont eu une scintigraphie cardiaque au ^{99m}Tc -DPD. Deux lecteurs médecins nucléaires ont examiné les résultats de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.

Résultats :

Au total, les performances diagnostiques de la scintigraphie cardiaque au ^{99m}Tc -DPD ont été établies par rapport à la technique de référence (biopsie) pour 13 patients.

La sensibilité a été de 100 % (IC non disponible) et la spécificité de 88 % (IC non disponible)

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 du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TECEOS (butédrionate) (version 1.0 du 11/01/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- hypersensibilité
	- Carcinogénèse et troubles héréditaires liés à l'exposition aux rayonnements ionisants
Risques importants potentiels	- Produit inefficace conduisant à une mauvaise qualité d'image et à un sous-diagnostic
	- Anomalies congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse
Informations manquantes	- non

7.3.2 Données issues du RCP

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

« Les types de réactions observées et les symptômes classés par systèmes d'organes sont les suivants :

Affections du système immunitaire : hypersensibilité (bouffées de chaleur, nausées, éruption cutanée, prurit)

Fréquence : très rare (<1/10000)

L'administration de diphosphonates peut, d'après la littérature, provoquer la survenue d'éruptions cutanées (4 à 24 heures après l'injection) et de prurit, de bouffées de chaleur (au cours de l'injection) ainsi que de nausées.

Dans le cas du TECEOS, de telles réactions ont été extrêmement rares (environ 1 pour 1 million d'administrations).

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Comme la dose efficace est de 3,6 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 700 MBq est administrée, la probabilité que ces effets indésirables surviennent est faible.

Population pédiatrique

Chez l'adulte et chez l'enfant, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables sont identiquement attendus. »

07.4 Résumé & discussion

TECEOS (butédrionate) est utilisé pour la scintigraphie myocardique permettant de visualiser les dépôts d'amylose cardiaque ATTR (m ou wt). TECEOS (butédrionate) est un médicament mis à disposition dans le milieu hospitalier sous forme de trousse pour préparation radiopharmaceutique. L'image obtenue est analysée par un médecin nucléaire et contribue à l'établissement d'un diagnostic chez le patient.

La demande d'extension d'indication de TECEOS (butédrionate) repose sur un dossier bibliographique composé de 11 études. Les études permettant d'évaluer les performances diagnostiques de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD pour la détection de l'ATTR en utilisant la biopsie comme technique de référence ont été décrites dans le présent avis, il s'agit des études de De Haro-Del Moral et Al. 2012, Gillmore et Al. 2016, Moore et Al. 2017.

► Performances diagnostiques

Les données de performance diagnostique de TECEOS (butédrionate) ont été explorées dans plusieurs études retenues qui ont toutes utilisées la biopsie comme méthode de référence. Dans ces études, les performances diagnostiques de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD n'ont pas été comparées avec les performances diagnostiques de la scintigraphie au ^{99m}Tc -PYP et au ^{99m}Tc -HMDP, comparateurs cliniquement pertinents utilisés hors-AMM dans cette indication. Les performances diagnostiques en utilisant la biopsie comme méthode de référence ont été variables selon les études, la sensibilité variant de 80,7 % à 93 % et la spécificité de 53 % à 100 %. Les études décrites ont un niveau de preuve hétérogène étant donné le caractère rétrospectif de la majorité d'entre elles (2 études sur 3), du faible effectif de patients inclus sauf pour l'étude de Gillmore (374 patients) mais celle-ci ne permet pas d'analyser indépendamment des autres techniques de scintigraphie la performance diagnostique du ^{99m}Tc -DPD (65,2% des patients) dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR). 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.

A noter que l'indication précise que le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) doit être fait après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum, ce qui ne représente pas systématiquement la population incluse dans les études cliniques décrites.

Aucune étude prospective avec un bon niveau de preuve comparant les performances diagnostiques de TECEOS (butédrionate) avec les autres radiotraceurs marqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc -PYP et ^{99m}Tc -HMDP), comparateurs cliniquement pertinents utilisés hors-AMM et

recommandés hors-AMM dans cette indication n'est disponible, permettant de conclure sur un éventuel avantage en termes de performance diagnostique d'un radiotraceur par rapport à l'autre.

Comparativement à la biopsie endomyocardique, la scintigraphie myocardique est non invasive pour le patient, n'est pas douloureuse et n'entraîne pas de complications indésirables.

► Tolérance

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

► Discussion

Compte-tenu :

- des données disponibles, ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quant à un éventuel avantage diagnostique de TECEOS (butédrionate) par rapport aux autres radiotraceurs marqués au technétium-99 métastable, utilisés et recommandés hors-AMM dans cette indication.
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie

Sur la base des données présentées et des limites soulevées, l'Inter-Commission considère que TECEOS (butédrionate) 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

Une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ATTR-CM) peut être suspectée en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Le diagnostic de cardiomyopathie est habituellement évoqué sur l'échocardiographie et l'ECG de surface, et confirmé par la scintigraphie cardiaque.

Le diagnostic d'ATTR-CM est le plus souvent suspecté devant une hypertrophie pariétale du ventricule gauche, qui est considérée comme significative si elle est supérieure à 13 ou 14 mm. Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie ou associées à la maladie sont notamment:

- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ;
- arythmies atriales : très fréquentes chez les patients atteints d'une ATTR sauvage ;
- troubles de la conduction : première manifestation cardiaque chez 7% des patients ;
- atteintes valvulaires : en particulier le rétrécissement aortique à bas débit, présentant souvent une forme clinique particulière (forme bas débit-bas gradient) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC).

Les recommandations européennes et nord-américaines de 2022 préconisent chez les patients présentant une forte suspicion clinique d'amylose cardiaque, après exclusion de présence de chaînes légères sériques ou monoclonales, la réalisation d'une scintigraphie cardiaque avec des radiotraceurs marqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -HDP, ^{99m}Tc -PYP) pour confirmer la présence d'amylose à transthyrétine.

Chez les patients adultes ayant des antécédents familiaux d'ATTR héréditaire et des symptômes évocateurs, la mise en évidence d'une mutation par séquençage du gène permet le diagnostic de l'ATTR héréditaire. Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteur d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux.

Place de TECEOS (butédrionate) dans la stratégie thérapeutique :

TECEOS (butédrionate) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que les autres phosphonates radiomarqués au technétium-99 métastable (^{99m}Tc -HDP, ^{99m}Tc -PYP) lorsque les

recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie cardiaque à la recherche d'une amylose ATTR après la réalisation d'une échographie cardiaque et après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) (par immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum).

Comparativement à la biopsie endomyocardique, la scintigraphie myocardique est non invasive pour le patient, n'est pas douloureuse et n'entraîne pas de complications indésirables. La biopsie endomyocardique, diagnostic de certitude, est alors uniquement proposée aux cas douteux (grade de Perugini 1).

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

► L'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie est une maladie rare, grave et d'évolution fatale.

► La spécialité TECEOS (butédrionate) est un médicament à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité /effets indésirables est important.

► Il existe des méthodes diagnostiques alternatives

► La scintigraphie cardiaque est un examen de 2^{ème} intention dans le diagnostic de l'amylose à transthyrétine

Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité et de l'incidence faible de l'amylose à transthyrétine
 - 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 aux techniques diagnostiques disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,
- TECEOS (butédrionate) 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 TECEOS (butédrionate) 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 apportée par TECEOS (butédrionate) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport aux autres phosphonates utilisés hors AMM en scintigraphie myocardique, TECEOS (butédrionate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à OSTEOCIS (oxidronate (HDP) de sodium), Technescan HDP (oxidronate de sodium) et Technescan PYP (chlorure stanneux /pyrophosphate de sodium) dans la stratégie diagnostique de l'amylose cardiaque à transthyrétine.

09.3 Population cible

La population cible est représentée par les patients chez lesquels une amylose à transthyrétine est suspectée, après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum et pour lesquels une imagerie par TEP est réalisée.

La population cible de TECEOS (butédronate) 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* : 01/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 08/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>TECEOS 13 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 560 980 0 2)
Demandeur	CIS bio international
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 12/11/1997 (procédure nationale) Extension d'indication (scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine) : 27/12/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. 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	V09BA04

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