

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

florbetaben (18F)

NEURACEQ 300 MBq/ml,

solution injectable

Première évaluation

Adopté par l'Inter-Commission le 4 avril 2023

- Maladie d'Alzheimer
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour l'imagerie 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 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).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

NEURACEQ (florbetaben (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 Aβ42, 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).

	NEURACEQ (florbetaben (18F)) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.
Service médical rendu (SMR)	Important 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 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). Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques de l'AMM
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : – des données évaluées lors de la demande de première inscription ayant rapporté des performances diagnostiques de la TEP-florbetaben par rapport à l'histopathologie post mortem chez des patients ayant un diagnostic déjà établi de maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy ou autre démence, âgés de 74 ans en moyenne, dans une étude de phase III avec : • des résultats de sensibilité de 77,4 % et de spécificité de 94,2 % lors d'une analyse intermédiaire prévue a priori au protocole sur 31 premiers patients (analyse principale avec évaluation visuelle, par région corticale), • des résultats supplémentaires d'une analyse post-hoc non prévue a priori au protocole sur un effectif plus large de 74 patients (évaluation visuelle, par patient) avec une sensibilité de 97,9% et une spécificité de 88,9%, – des nouvelles données issues de la littérature portant pour certains sur des patients à diagnostic complexe (formes précoces, atypiques avec atrophie focale, et rapidement évolutives) et ayant rapporté des données de NEURACEQ (florbetaben (18F)) sur l'impact sur la prise en charge, l'institutionnalisation et la mortalité avec toutefois des limites associées (données toutes descriptives sans comparaisons statistiques formalisées, absence de randomisation, transposabilité à la pratique française...), – des nouvelles données suggérant une concordance de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) à celle au flutémétamol (18F), – des nouvelles données suggérant la corrélation entre la TEP-florbetaben (18F) et certains biomarqueurs du LCR sans toutefois de démonstration probante 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 et par rapport à VIZAMYL (flutémétamol (18F)),

	l'Inter-Commission considère que NEURACEQ 300 MBq/ml (florbetaben (18F)), solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer.
Population cible	La population cible de NEURACEQ (florbetaben (18F)) ne peut être quantifiée.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	7
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1	Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 09/01/2019 ¹³)	12
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.2.3	Autres données de la littérature identifiées	22
3.3	Profil de tolérance	23
3.3.1	Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 09/01/2019 ²)	23
3.3.2	Profil de tolérance suite aux nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	23
3.4	Données d'utilisation	23
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	24
3.6	Programme d'études	24
4.	Discussion	24
5.	Conclusions de l'Inter-Commission (CT - CNEDIMTS)	27
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents	27
5.3	Service Médical Rendu	27
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5	Population cible	30
5.6	Autres recommandations de l'Inter-Commission	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (code ATC) Présentation concernée*	florbetaben (¹⁸ F) (V09AX06) NEURACEQ 300 MBq/mL solution injectable – 1 flacon en verre (CIP : 34009 586 825 2 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	CURIUM PET FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Neuraceq est un produit radiopharmaceutique indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (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. Neuraceq doit être utilisé en association avec une évaluation clinique. Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparses, infirmant ainsi le diagnostic de MA. Pour les limites relatives à l'interprétation d'un examen positif, voir rubriques 4.4 et 5.1. du RCP. » – Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Evaluation par 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 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). » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, l'Inter-Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 février 2014 L'AMM est accompagnée d'un PGR et de mesures de minimisation des risques. Elle a fait également l'objet de deux études PASS.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS).

	Médicament radiopharmaceutique ¹ .
Posologie dans l'indication évaluée	« L'activité recommandée chez l'adulte est de 300 MBq de florbetaben (18F). La dose maximale à injecter est de 360 MBq et la dose injectée minimale ne doit pas être inférieure à 240 MBq. Le volume de Neuraceq à injecter peut varier de 0,5 à 10 mL de façon à délivrer l'activité cible de 300 MBq au moment de l'administration intraveineuse. »
Classe pharmacothérapeutique	Médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique du Système Nerveux Central.
Mécanisme d'action	NEURACEQ est un produit radiopharmaceutique composé de florbétaben (18F) qui se lie aux plaques séniles β -amyloïdes dans le cerveau ; il est indiqué pour l'évaluation, par tomographie par émission de positons (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
Informations au niveau international*	AMM : NEURACEQ (florbétaben) dispose également d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 19 mars 2014 dans une indication similaire à l'AMM Européenne. – Prise en charge : Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Italie et Autriche oui (population définie par l'AMM) – République-Tchèque, Slovaquie : oui (population restreinte : troubles de type démentiels indéterminés) – Pologne : oui (population restreinte : troubles de type démentiels indéterminés ou atypiques) – Belgique : non (refus).
Autres indications de l'AMM	Néant.
Rappel des évaluations précédentes	Avis d'inscription du 9 janvier 2019² (dans l'indication AMM faisant l'objet du présent avis) : – SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. – ISP : NEURACEQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. – Place dans la stratégie thérapeutique : prenant en compte : • les performances diagnostiques de la TEP-florbétaben pour détecter la densité des plaques séniles β amyloïdes par rapport à l'histopathologie post mortem établie dans l'étude de phase III : - la spécificité de 94,2% ; IC95% = [88,6 ; 99,8], mais avec un schéma d'étude qui a inclus des volontaires sains afin d'améliorer la valeur de spécificité, ce qui a pu surévaluer cette performance, - la sensibilité de 77,4% ; IC95% = [65,4-89,4]) signant la persistance de faux négatifs alors que cette imagerie a pour objectif une identification des patients dont le diagnostic clinique n'est pas certain ; • l'inclusion, dans l'étude de phase III, de patients ayant un diagnostic déjà établi de maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy ou autre démence, âgé de 74 ans en moyenne, sans donnée sur des patients pour lesquels le diagnostic est complexe et où ce test pourrait avoir un intérêt

¹ 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

² Avis NEURACEQ du 9 janvier 2019. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2899212/fr/neuraceq-florbetabene-18f [accédé le 15/03/2023]

	au regard du besoin médical (à savoir les formes à début précoce, avant 65 ans, notamment formes atypiques avec atrophie focale et les formes rapidement évolutives) • l'absence de lien direct entre la densité de plaque amyloïde et le diagnostic formel de maladie d'Alzheimer, de sa gravité ou de son évolutivité, questionnant l'utilité clinique de ce test, • l'absence de comparaison directe de la TEP-florbétaben au dosage d'Aβ42 ou de protéines tau dans le LCR, • les études en cours sur la stratégie du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, la Commission estime que la place dans la stratégie diagnostique de l'imagerie TEP après administration de NEURACEQ (18F-florbétaben) reste à définir, chez les patients adultes ayant un trouble cognitif, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de troubles cognitifs.
Evaluation par l'Inter-Commission	Calendrier d'évaluation : – Date d'examen et d'adoption : 4 avril 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 Aβ) et la formation, à l'intérieur des neurones, d'enchevêtrements d'une forme phosphorylée de la protéine Tau ou « dégénérescence neurofibrillaire » (pathologie Tau).

La présence isolée des plaques β-amyloïdes 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'Alzheimer.³ Les plaques β-amyloïdes peuvent être classées en 2 groupes : « diffuses » et « neuritiques » (ou « séniles »).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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.

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 ans⁴ 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

³ Nelson PT et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol. 2012.

⁴ Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. Lancet Neurol 2016.

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).⁵

Épidémiologie

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 France.⁶

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-temporale.⁷

2.2 Prise en charge actuelle

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'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 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 ».

⁵ Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999.

⁶ Jacqmin-Gadda H et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2013.

⁷ HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies_neurodegeneratives/maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees/diagnostic_et_prise_en_charge)

⁸ Krolak-Salmon P et al. Toward a Sequential Strategy for Diagnosing Neurocognitive Disorders: A Consensus from the « Act On Dementia » European Joint Action. *J Alzheimers Dis.* 2019.

⁹ Krolak-Salmon P 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. 2018.

→ Traitements médicamenteux à visée diagnostique

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
VIZAMYL (flutémétamol, (18F)) GE Healthcare SAS	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.	08/06/2022 (Réévaluation)	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 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).	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 (A β 42, Tau et phosphoTau) réalisé après ponction lombaire, ASMR V dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer.
			INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations cliniques	Sans objet
		22/03/2017 (Inscription)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication AMM.	Sans objet

ASMR : amélioration du service médical rendu, SMR : service médical rendu

A noter que la spécialité AMYVID (florbétapir (18F)) disposant d'une AMM dans la même indication que celle de NEURACEQ (florbétaben), a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans son indication (avis CT du 18/12/2013¹⁰).

¹⁰ Avis AMYVID du 18 décembre 2013. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1720113/fr/amyvid-florbetapir-produit-diagnostique-pour-le-systeme-nerveux-central [accédé le 15/03/2023]

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 (ioflupane) et STRIASCAN (ioflupane) 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^{11, 12}. Cette indication de diagnostic avec DATSCAN (ioflupane) et STRIASCAN (ioflupane) est plus spécifique que l'indication de NEURACEQ (florbétaben).

→ Traitements non-médicamenteux à visée diagnostique

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

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

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à optimiser les techniques diagnostiques dans la maladie d'Alzheimer afin de proposer aux patients une prise en charge adaptée.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de NEURACEQ (florbetaben (18F)) dans l'indication de l'AMM avait principalement reposé sur (avis CT du 9 janvier 2019¹³) :

- Une étude de phase III¹⁴ multicentrique non randomisée, en ouvert, évaluant la sensibilité et la spécificité de l'imagerie de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) pour la détection des plaques β-amyloïdes par rapport à l'histopathologie post-mortem.
- Une étude de phase IV¹⁵ multicentrique française évaluant l'impact des résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur le changement de diagnostic de patients évalués pour une maladie d'Alzheimer dans des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR).

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 9 janvier 2019 sont rappelés ci-après.

¹¹ Avis DATSCAN du 14 mars 2007. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_517648/fr/datscan-ioflupane-123i [accédé le 15/03/2023]

¹² Avis STRIASCAN du 23 octobre 2019. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117078/fr/striascan-ioflupane-123i [accédé le 15/03/2023]

¹³ Avis NEURACEQ du 9 janvier 2019. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2899212/fr/neuraceq-florbetabene-18f [accédé le 15/03/2023]

¹⁴ Sabri O et al ; Florbetaben Phase 3 Study Group. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement.* 2015.

¹⁵ Ceccaldi M et al. Added value of 18F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement.* 2018.

Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation reposent sur les publications de 12 études issues d'une recherche bibliographique relative à l'utilisation de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) depuis la soumission du précédent dossier auprès de la Commission de la transparence : Manca et al (2019)¹⁶, Manca et al (2019)¹⁷, Jardel et al (2021)¹⁸, Bouter al et (2019)¹⁹, Spallazzi et al (2019)²⁰, Ramusino et al (2020)²¹, Cho et al (2020)²², Trivino Ibanez et al (2019)²³, Brendel et al (2017)²⁴, de Wilde et al (2018)²⁵, de Wilde (2019)²⁶ et Maurik et al (2022)²⁷. Parmi ces études, seules 11 ont été retenues et seront présentées :

- 6 études ont eu pour objectif d'évaluer la concordance entre la TEP amyloïde au florbetaben (18F) et les marqueurs du LCR : Manca et al (2019)¹⁶, Manca et al (2019)¹⁷, Jardel et al (2021)¹⁸, Bouter al et (2019)¹⁹, Spallazzi et al (2019)²⁰ et Ramusino et al (2020)²¹.
- 1 étude a évalué les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) par rapport à celle au flutémétamol (18F) : Cho et al (2020)²²
- 3 études ont eu pour objectif d'évaluer l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur la prise en charge des patients : Trivino Ibanez et al (2019)²³, Brendel et al (2017)²⁴, De Wilde et al (2018)²⁵.
- 1 étude a eu pour objectif d'évaluer l'ajout de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) au bilan diagnostique en termes d'impact à long terme (2 à 5 ans) sur les coûts des soins de santé, l'institutionnalisation et la mortalité chez des patients issus d'un centre mémoire : Maurik et al (2022)²⁷

Une étude n'a pas été retenue et ne sera pas décrite dans le présent avis compte-tenu de son objectif non spécifique à l'évaluation de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) : il s'agit de l'étude De Wilde (2019)²⁶, étude complémentaire menée chez les mêmes patients que l'étude De Wilde et al (2018) et dont l'objectif a été d'évaluer l'utilité des critères d'utilisation appropriée (AUC) pour l'imagerie TEP amyloïde.

Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation reposent sur trois PSUR couvrant la période du 21 février 2017 au 20 février 2020.

¹⁶ Manca C et al. Assessment of 18F-Florbetaben Amyloid PET Imaging in Patients with Suspected Alzheimer's Disease and Isolated Increase in Cerebrospinal Fluid Tau Proteins. J Alzheimers Dis. 2019.

¹⁷ Manca C et al. Amyloid PETs are commonly negative in suspected Alzheimer's disease with an increase in CSF phosphorylated-tau protein concentration but an Aβ42 concentration in the very high range: a prospective study. J Neurol. 2019.

¹⁸ Jardel A et al. Prognostic Impact of 18-F-Florbetaben Amyloid PET Imaging in Patients with Isolated Increases in Cerebrospinal Fluid Phospho-Tau Biomarkers: A Longitudinal Study. J Alzheimers Dis. 2021.

¹⁹ Bouter C et al. Comparison between amyloid-PET and CSF amyloid-β biomarkers in a clinical cohort with memory deficits. Clin Chim Acta. 2019.

²⁰ Spallazzi M et al. CSF biomarkers and amyloid PET: concordance and diagnostic accuracy in a MCI cohort. Acta Neurol Belg. 2019 Sep;119(3):445-452. doi: 10.1007/s13760-019-01112-8. Epub 2019.

²¹ Ramusino MC et al. Incremental value of amyloid-PET versus CSF in the diagnosis of Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb;47(2):270-280. doi: 10.1007/s00259-019-04466-6. Epub 2019.

²² Cho SH et al. Concordance in detecting amyloid positivity between 18F-florbetaben and 18F-flutemetamol amyloid PET using quantitative and qualitative assessments. Sci Rep. 2020 Nov 11;10(1):19576. doi: 10.1038/s41598-020-76102-5. Erratum in: Sci Rep. 2021.

²³ Triviño-Ibáñez EM et al. Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling appropriate use criteria. Medicine (Baltimore). 2019.

²⁴ Brendel M et al. Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017.

²⁵ de Wilde A et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project. JAMA Neurol. 2018.

²⁶ de Wilde A et al. Assessment of the appropriate use criteria for amyloid PET in an unselected memory clinic cohort: The ABIDE project, Alzheimer's & Dementia, Volume 15, Issue 11, 2019,

²⁷ van Maurik IS et al. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting. Alzheimers Dement. 2022.

En parallèle des données transmises par le laboratoire, une publication supplémentaire d'intérêt a été également identifiée par la HAS. Il s'agit de la publication de l'étude américaine (IDEAS)²⁸, précédemment mentionnée dans le premier avis de demande d'inscription de NEURACEQ (florbetaben (18F)) et dont les résultats finaux étaient attendus. Cette étude a été menée chez plus de 11 000 patients atteints troubles cognitifs légers ou de démence d'étiologie incertaine et évaluant l'association entre la TEP amyloïde et les changements ultérieurs de la prise en charge clinique. Les résultats de cette étude sont décrits dans le présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 09/01/2019¹³)

« L'étude de phase III en ouvert, non randomisée, multicentrique a évalué la sensibilité et la spécificité de l'imagerie TEP amyloïde au florbétaben (18F) à détecter la densité des plaques β -amyloïdes par rapport à l'histopathologie en post-mortem (standard de vérité).

Les co-critères de jugement principaux, sensibilité et spécificité, ont été évalués lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, sans répartition du risque α entre les 2 co-critères, sur la base des 32 cerveaux disponibles dont 31 ayant pu faire l'objet d'une analyse histopathologique post-mortem. L'analyse des co-critères de jugement principaux était statistiquement significative avec une sensibilité (Se) de la TEP-florbétaben de 77,4 % par rapport à l'histopathologie (IC95% = [65,4-89,4], supérieure au seuil de 60 % et une spécificité (Sp) de 94,2 % (IC95% = 88,6 ; 99,8], supérieure au seuil de 80 %. Aucune analyse statistique n'était prévue pour les critères de jugement secondaires.

L'étude de phase IV, multicentrique française, a analysé l'impact de l'imagerie TEP-florbétaben sur le changement de diagnostic des patients évalués pour une maladie d'Alzheimer dans les CMRR. La méthodologie statistique de cette étude permet uniquement d'obtenir une analyse descriptive des données.

Après la réalisation de la TEP-florbétaben, le diagnostic a changé pour 137/205 patients (66,8%, IC 95% = [59,9 ; 73,2]). Parmi les 132 patients ayant eu une imagerie positive de la TEP- florbetaben, un changement de diagnostic a été effectué pour 76/132 patients (57,6 %, IC 95 % = [48,7 ; 66,1]). Parmi les 73 patients ayant eu une imagerie négative, un changement de diagnostic a été effectué pour 61/73 patients (83,6 %, IC 95 % = [73,0 ; 91,2]). »

A noter que les valeurs de sensibilité (77,4%) et spécificité (94,2%) retenues dans le précédent avis correspondent aux résultats de l'analyse principale de l'étude (évaluation visuelle, par région corticale et pour les 31 premiers patients autopsiés). Les valeurs mentionnées dans le RCP (Se : 100% et Sp : 85,7%) correspondent à des résultats d'une analyse secondaire (évaluation visuelle, par patient et pour les 31 premiers patients autopsiés). Enfin, une analyse post-hoc non prévue a priori au protocole sur un effectif de patients plus important (évaluation visuelle, par patient et pour les 74 premiers patients autopsiés) a montré des valeurs de Se = 97,9% et Sp = 88,9%.

²⁸ Rabinovici 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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Études portant sur la concordance et l'apport dans le diagnostic de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) et des marqueurs du LCR

Étude Manca et al (2019)¹⁶

Il s'agit d'une étude prospective française monocentrique (Centre mémoire de Nancy) descriptive dont l'objectif était d'évaluer, dans la pratique clinique :

- les fréquences auxquelles les dépôts amyloïdes étaient documentés par la TEP amyloïde au florbetaben (18F) chez des patients ayant des troubles neurocognitifs légers suspectés d'être atteints de la maladie d'Alzheimer mais présentant des résultats ambigus du LCR (augmentation isolée des concentrations de protéines T-tau et/ou P-tau mais des concentrations normales d'Aβ42 et un rapport Aβ42 /Aβ40 également normal),
- ainsi que l'impact de ces résultats TEP sur la prise en charge médicale.

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement. Aucune hypothèse statistique n'a été planifiée au protocole dans cette étude rendant les résultats de celle-ci purement descriptifs.

Résultats

Au total, 34 patients (73 ± 9 ans en moyenne et 47% de femmes) ont été inclus. Parmi ces patients, 9/34 patients (24 %) avaient uniquement une augmentation des protéines T-tau et 25/34 (74 %) avaient une augmentation des protéines P-tau.

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) n'ont été positifs chez aucun des 9 patients (0 %) ayant uniquement une augmentation des protéines T-tau et ont été positifs chez 8 des 25 patients (32%) ayant une augmentation des protéines P-tau.

Cet examen a été associé à une amélioration de la confiance des cliniciens dans le diagnostic pour 15/34 patients (44%) et de l'intention de traiter avec un inhibiteur de la cholinestérase pour 6/34 patients (18%).

Études Manca et al (2019)¹⁷ et Jardel et al (2021)¹⁸

Il s'agit de 2 études ancillaires de l'étude précédente réalisées uniquement sur le sous-groupe de 25 patients (73 ± 9 ans en moyenne et 40% de femmes) ayant une augmentation isolée des concentrations de protéines P-tau. Les objectifs étaient :

- Pour l'étude Manca et al (2019)¹⁷ : de déterminer si les profils du LCR pouvaient prédire un résultat négatif de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ; les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués à la fois visuellement et également par une analyse quantitative (calcul du SUVR des régions corticales d'intérêt par rapport à la région du cervelet prise comme référence),
- Pour l'étude Jardel et al (2021)¹⁸ : d'évaluer le caractère pronostique des résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ; les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement

Résultats

Dans l'étude ancillaire Manca et al (2019)¹⁷, les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été définitivement négatifs chez 15/25 patients (60%). A noter que le fait d'avoir une concentration d'Aβ42 très élevée (> 843 pg/mL), observé chez 15/25 patients de l'étude, a été associé à une TEP amyloïde définitivement négative dans 93% (14/15) des cas.

Dans l'étude Jardel et al (2021)¹⁸, les résultats ont montré que sur une période de suivi de $39,2 \pm 13,2$ mois en moyenne le taux de conversion vers la démence, déterminé par un panel d'experts en aveugle

des résultats de la TEP amyloïde, était de 75% (6/8) pour les TEP amyloïdes positives et de 35% (6/17) pour les TEP amyloïdes négatives.

A noter que l'interprétation des résultats de la TEP amyloïde présentés dans l'étude ancillaire Manca et al (2019)¹⁷ (15/25 résultats négatifs) ont différé des résultats de l'étude principale Manca et al (2019)¹⁶ et de l'étude Jardel et al (2021)¹⁸ (17/25 résultats négatifs) de par les modalités d'évaluation de la TEP différentes (visuelles +/- quantitative selon l'étude).

Étude Bouter et al (2019)¹⁹

Il s'agit d'une étude rétrospective allemande monocentrique (Département de psychiatrie et de psychothérapie, Centre médical universitaire de Göttingen) descriptive dont l'objectif était d'évaluer la corrélation entre les biomarqueurs du LCR et l'imagerie TEP amyloïde au florbetaben (18F) en les comparant aux mesures cognitives chez des patients avec une suspicion de déclin cognitif.

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement et quantitativement (calcul du SUVr des régions corticales d'intérêt par rapport à la région du cervelet prise comme référence). Aucune hypothèse statistique n'a été planifiée au protocole dans cette étude rendant les résultats de celle-ci purement descriptifs.

Résultats

Au total, 33 patients ($68,4 \pm 10,3$ ans en moyenne et 39% de femmes) ont été inclus.

Les évaluations visuelles des TEP amyloïde étaient négatives chez 15/33 patients (45%) et ont montré des valeurs d'absorption quantitatives (SUVr) plus faibles par rapport aux évaluations jugées comme positives (n=18/33, soit 55%) (sans précision des valeurs SUVr dans la publication).

Les analyses de corrélation ont été réalisées en utilisant les valeurs quantitatives SUVr de l'ensemble du cortex et les résultats n'ont pas montré de corrélation avec les concentrations d'A β 40 (IC95% = [-0,4524 ; 0,3566 ;]) mais une corrélation a été observée avec les concentrations d'A β 42 ($r = -0,42$ avec IC95% = [-0,7055 ; -0,01746]) et le rapport A β 42/40 ($r = -0,58$ avec IC95% = [-0,7961 ; -0,2233]) dans le LCR.

Étude Spallazi et al (2019)²⁰

Il s'agit d'une étude italienne prospective monocentrique (Unité de démence de Parme) descriptive dont les objectifs étaient :

- d'évaluer la concordance entre les biomarqueurs du LCR et la TEP amyloïde au florbetaben (18F) chez des patients atteints de troubles cognitifs légers
- d'évaluer la précision diagnostique des biomarqueurs du LCR et de la TEP dans la prédiction de la progression vers la démence de la MA

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement et les biomarqueurs du LCR ont été considérés comme anormaux lorsque : les concentrations d'A β 42 < 600 pg/ml, le rapport P-tau/A β 42 > 0,08 et le rapport T-tau/A β 42 > 0,52. Des seuils inférieurs de concentrations d'A β 42 (< 550 pg/ml et 450 pg/ml) ont également été utilisés.

Aucune hypothèse statistique n'a été planifiée au protocole dans cette étude rendant les résultats de celle-ci purement descriptifs.

Résultats

Au total, 31 patients ($66,19 \pm 9,04$ ans en moyenne et 52% de femmes) ont été inclus.

Le taux de concordance des concentrations d'A β 42 avec les résultats de la TEP étaient de 77,4 % pour les seuils de concentrations d'A β 42 < 600 pg/ ml et < 550 pg/ml et 74,1 % pour le seuil de

concentrations d'Aβ42 < 450 pg/ml. Les taux de concordance des rapports P-tau/Aβ42 et T-tau/Aβ42 avec les résultats de la TEP étaient de 89%.

Les résultats de l'évaluation de la précision diagnostique des biomarqueurs du LCR et de la TEP dans la prédiction de la progression vers la démence de la MA (suivi moyen : 27 ± 12 mois) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), précision diagnostique des biomarqueurs amyloïdes

Aβ1-42 < 600	81.2 (53.6-95)	60 (32.8-82.5)	68.4 (43.4-86.4)	75 (42.8-93.3)	70.9% (22/31)
Aβ1-42 < 550	68.7 (41.4-87.8)	73.3 (44.8-91)	73.3 (44.8-91)	68.7 (41.4-87.8)	70.9% (22/31)
Aβ1-42 < 450	50 (25.5-74.4)	86.6 (58.3-97.6)	80 (44.2-96.4)	61.9 (38.6-81)	67.7% (21/31)
BAPLg	93.7 (67.7-99.6)	80 (51.3-94.8)	83.3 (57.7-95.5)	92.3 (62-99.5)	87% (27/31)
BAPLpp	81.2 (53.6-95)	86.6 (58.3-97.6)	86.6 (58.3-97.6)	81.2 (53.6-95)	83.8% (26/31)
BAPLs	75 (47.4-91.6)	86.6 (58.3-97.6)	85.7 (56.1-97.4)	76.4 (49.7-92.1)	80.6% (25/31)
p-Tau/ Aβ1-42	93.7 (67.7-99.6)	66.6 (38.6-87)	75 (50.5-90.4)	90.9 (57.1-99.5)	80.6% (25/31)
t-Tau/ Aβ1-42	93.7 (67.7-99.6)	66.6 (38.6-87)	75 (50.5-90.4)	90.9 (57.1-99.5)	80.6% (25/31)

BAPLg global β-amyloid plaque load by PET, *BAPLpp* precuneus/posterior cingulate cortex β-amyloid plaque load by PET, *BAPLs* striatum β-amyloid plaque load by PET, *Italic type*: best values

Étude Ramusino et al (2020)²¹

Il s'agit d'une étude prospective de phase III italienne multicentrique (4 centres mémoire) descriptive (cf. Figure 1) dont l'objectif était de comparer la valeur diagnostique additionnelle de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) et du LCR (Aβ42, tau et P-tau) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer chez des patients présentant des troubles cognitifs légers ou une démence légère.

Les données cliniques, neurologiques, neuropsychologiques, d'IRM, des biomarqueurs du LCR et de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) des patients inclus ont été évaluées en aveugle par deux cliniciens (un neurologue et un gériatre). Le diagnostic étiologique des patients a été évalué à 3 reprises avec la chronologie d'analyse suivante selon les voies de diagnostic (cf. Figure 2) :

- Au 1er tour, les diagnostics ont été établis sur la base de toutes les informations disponibles, à l'exception des biomarqueurs du LCR et de la TEP amyloïde. Puis, les patients ont été randomisés en deux groupes selon un ratio 1 : 1 avec comme ordre d'évaluation : LCR puis TEP (groupe 1), ou TEP puis LCR (groupe 2)
- Au 2e tour, les diagnostics et la confiance diagnostique ont été révisés suite à la présentation des résultats des biomarqueurs du LCR pour le groupe 1 (LCR puis TEP) ou de la TEP amyloïde pour le groupe 2 (TEP puis LCR).
- Au 3e tour, les diagnostics et la confiance diagnostique ont à nouveau été révisés suite à la présentation des résultats des biomarqueurs du LCR pour le groupe 2 (TEP puis LCR) ou de la TEP amyloïde pour le groupe 1 (LCR puis TEP).

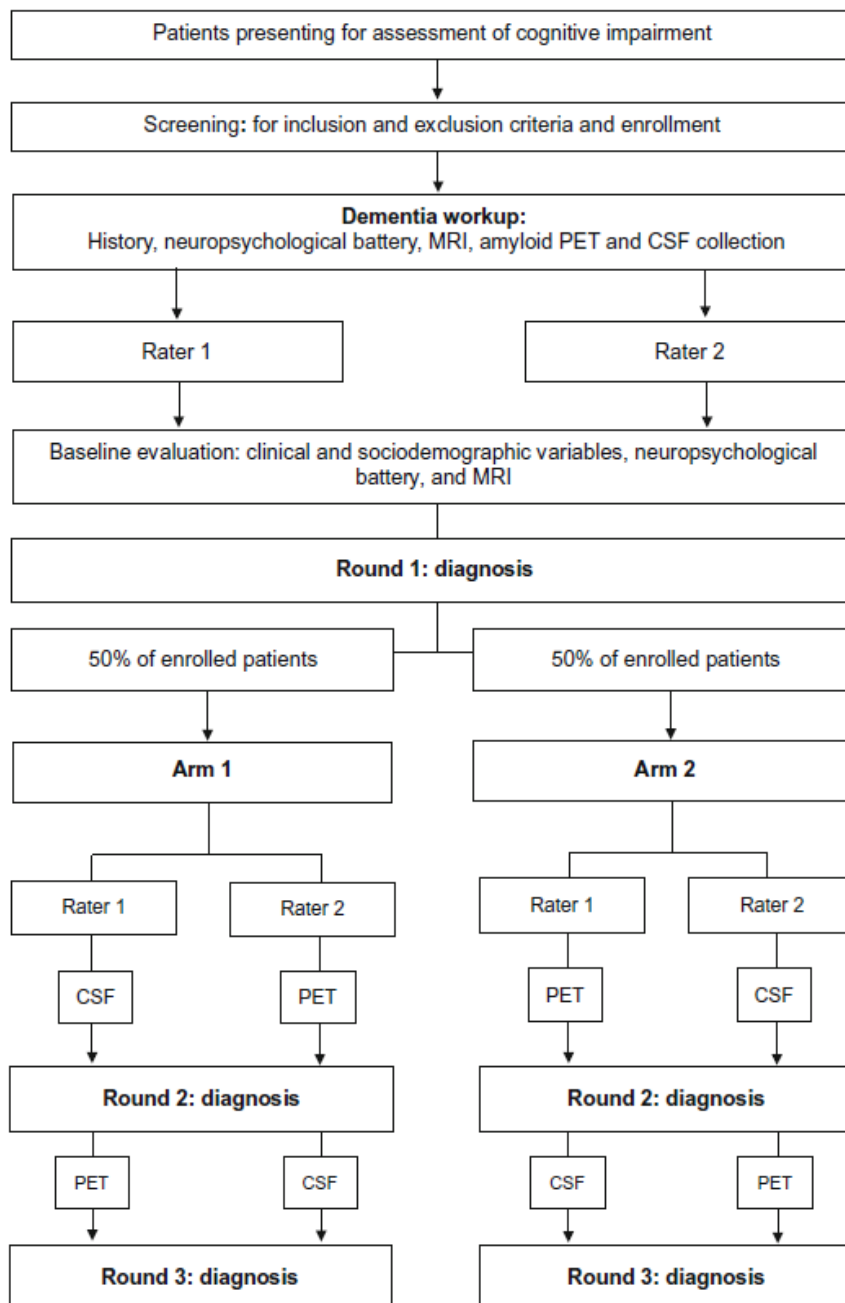


Figure 1 : Schéma du design de l'étude (Ramusino et al. 2020)

Résultats

Au total, 71 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude parmi lesquels 36 dans le groupe 1 (LCR puis TEP) et 35 dans le groupe 2 (TEP puis LCR). L'âge moyen des patients était de $71,4 \pm 7,1$ ans et 51 % des patients étaient des femmes.

Concordance dans le diagnostic étiologique (MA ou non MA) inter-évaluateur

La concordance diagnostique inter-évaluateurs était de 57 % au 1^{er} tour (données cliniques, neurologiques, neuropsychologiques et d'IRM), 77 % au 2^e tour et 92 % au 3^e tour.

Changement de diagnostic étiologique (MA ou non MA)

Au 2^e tour, le pourcentage de changement de diagnostic était de 35% (25/71) après la présentation des résultats des biomarqueurs du LCR et 25% (18/71) après la TEP amyloïde. Au 3^e tour, ce

pourcentage était de 8% (6/71) près la présentation des résultats des biomarqueurs du LCR et 21 % (15/71) après la TEP amyloïde.

Ci-dessous la répartition du diagnostic étiologique (MA ou non MA) et du changement de diagnostic à chaque tour :

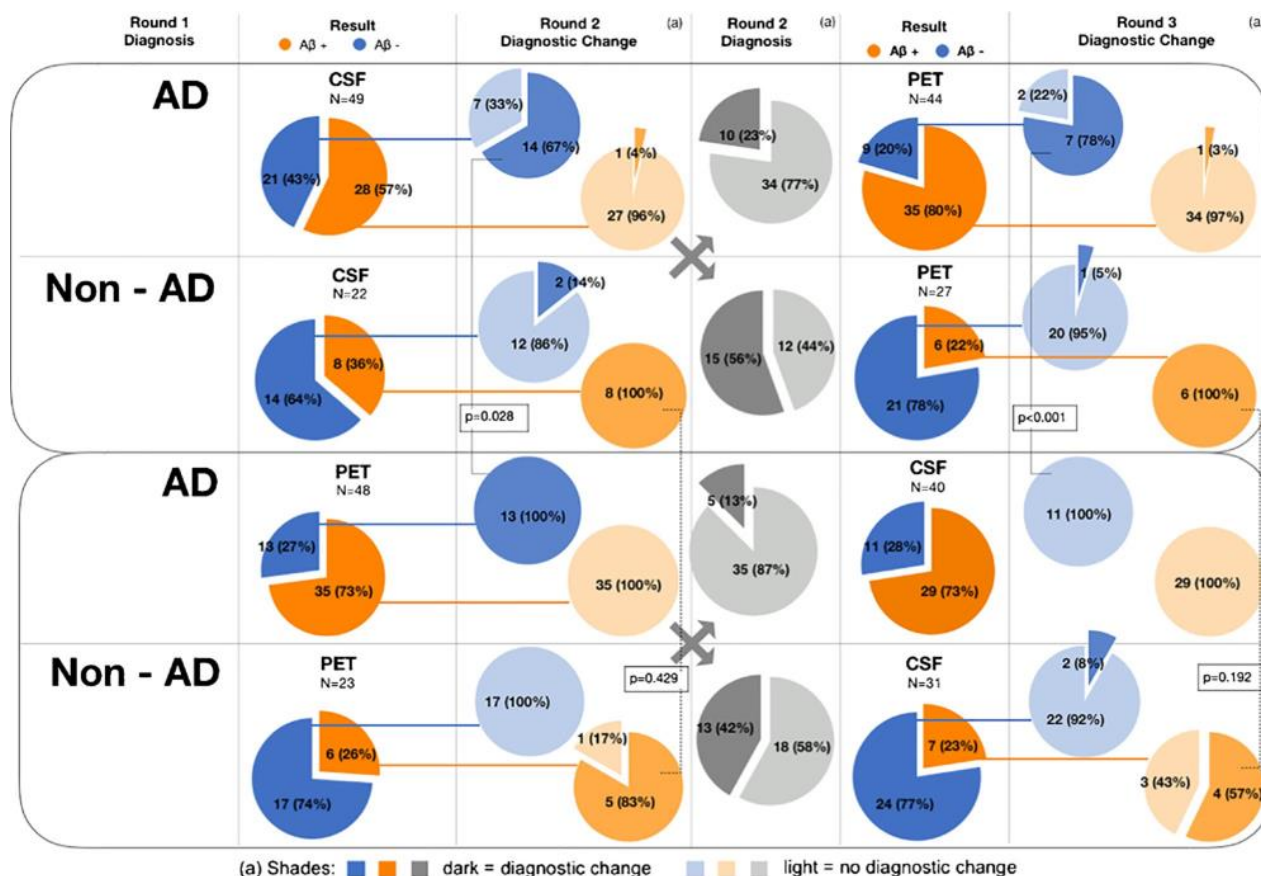


Figure 2 : Changement de diagnostic étiologique (MA ou non MA) selon la séquence de présentation des résultats (Ramusino et al. 2020)

Confiance diagnostique

Au 1^{er} tour, la confiance diagnostique était de 72% pour le groupe 1 (LCR puis TEP) et 73 % pour le groupe 2 (TEP puis LCR).

Au 2^e tour, la différence sur la confiance diagnostique par rapport au 1^{er} tour était de +14 % après la présentation des résultats des biomarqueurs du LCR et +21 % après la TEP amyloïde.

Au 3^e tour, la différence sur la confiance diagnostique par rapport au 2^e tour était de -2 % après la présentation des résultats des biomarqueurs du LCR et +6 % après la TEP amyloïde.

3.2.2.2 Étude comparant les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) à ceux au flutémétamol (18F) : Cho et al (2020)²²

Il s'agit d'une étude prospective coréenne dont l'objectif était d'évaluer la concordance entre les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) (FBB) et au flutémétamol (18F) (FMM).

Résultats

Au total, 107 participants (64,4 ± 17.2 ans en moyenne et 56 % de femmes) ont été inclus parmi lesquels 20 (18,7 %) témoins jeunes, 27 (25,2 %) témoins âgés, 27 (25,2 %) patients atteints de trouble cognitif léger, 29 (27,1 %) patients atteints de maladie d'Alzheimer, et 4 (3,7 %) patients atteints de

démence vasculaire sous-corticale. L'ensemble des patients ont effectué une TEP amyloïde au florbetaben (18F) et au flutémétamol (18F) ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les résultats de ces TEP ont été évalués visuellement et quantitativement (calcul du SUVR des régions corticales d'intérêt par rapport à la région du cervelet prise comme référence).

Les évaluations visuelles ont été réalisées par 3 cliniciens (2 médecins nucléaires et 1 neurologue) et le résultat final déterminé sur l'accord majoritaire. Aucune hypothèse statistique n'a été planifiée au protocole dans cette étude rendant les résultats de celle-ci purement descriptifs.

Concordance entre les résultats des deux TEP amyloïdes :

- **Évaluation visuelle :** Le taux de concordance des deux TEP amyloïdes évalués visuellement était de 94,4% (101/107 résultats). Chez les 6 patients ayant des résultats discordants, tous étaient négatifs sur la TEP amyloïde au florbetaben (18F) et positif sur la TEP amyloïde au flutémétamol (18F).
- **Évaluation quantitative (SUVR) :** Le taux de concordance des deux TEP amyloïdes évalués quantitativement était de 98,1% (105/107 résultats). Chez les deux patients ayant des résultats discordants, tous étaient négatifs sur la TEP amyloïde au florbetaben (18F) et positif sur la TEP amyloïde au flutémétamol (18F).

Concordance entre les résultats des TEP amyloïdes évalués visuellement et quantitativement (SUVR)

- Le taux de concordance entre l'évaluation visuelle et quantitative était de 93,5% pour la TEP amyloïde au florbetaben (18F).
- Le taux de concordance entre l'évaluation visuelle et quantitative était de 91,2% pour TEP amyloïde au flutémétamol (18F).

Concordance inter-évaluateur des résultats des TEP amyloïdes évalués visuellement

Pour la TEP amyloïde au florbetaben (18F), l'indice κ (de Fleiss) a été de 0,86.

Pour la TEP amyloïde au flutémétamol (18F), l'indice κ (de Fleiss) a été de 0,78.

3.2.2.3 Études portant sur l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur la prise en charge des patients

Au total, 3 publications ont présenté des données sur l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur la prise en charge : Trivino Ibanez et al (2019)²³, Brendel et al (2017)²⁴ et De Wilde et al (2018)²⁵

Étude Trivino Ibanez et al (2019)²³

Il s'agit d'une étude espagnole multicentrique (2 centres en Espagne), observationnelle et prospective dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) en pratique courante en termes de degré de confiance dans le diagnostic et de changement dans la prise en charge thérapeutique, chez des patients présentant des troubles cognitifs et répondant aux critères d'utilisation appropriés de la TEP amyloïde définis par l'*Amyloid Imaging Taskforce (Alzheimer's Association et Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI)* :

- Patients présentant des troubles cognitifs légers persistants ou progressifs inexpliqués
- Patients répondant aux critères cliniques de base pour une possible maladie d'Alzheimer en raison d'une présentation clinique peu claire, d'une évolution clinique atypique ou d'une présentation étiologique mixte
- Patients atteints de démence progressive et dont l'âge d'apparition est atypiquement précoce (généralement défini comme étant ≤ 65 ans)

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement.

Résultats

Au total, 211 patients ($63,54 \pm 6,43$ ans en moyenne et 55% de femmes) ont été inclus.

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été positifs chez 118 patients (55,9%) et négatifs chez 93 patients (44,1%).

Degré de confiance dans le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer avant et après la TEP amyloïde au florbetaben (18F)

Le résultat de la TEP amyloïde a influencé le degré de confiance dans le diagnostic chez 197 patients (93,4%) et ne l'a pas influencé chez 14 patients (6,6%).

La répartition du degré de confiance dans le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer avant et après la TEP amyloïde est présentée dans la Figure 3 et selon le résultat de la TEP amyloïde dans la Figure 4.

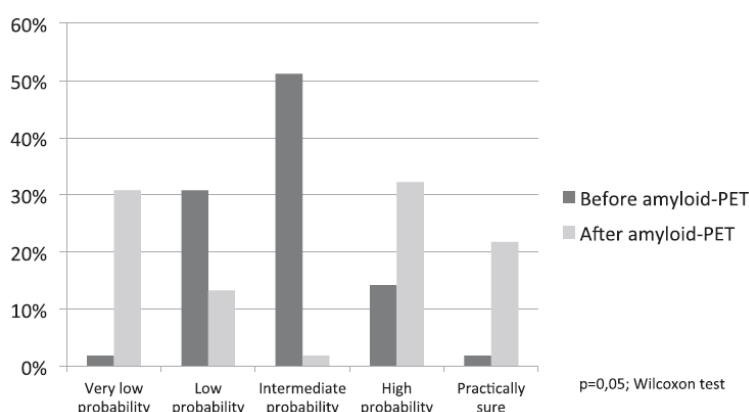


Figure 3 : Répartition du degré de confiance dans le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer avant et après la TEP amyloïde

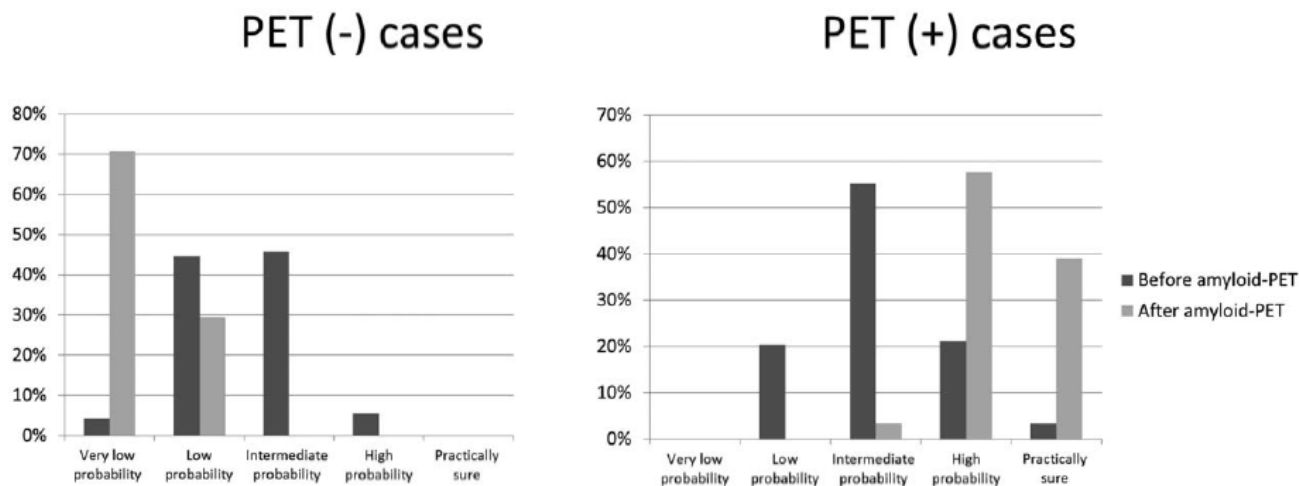


Figure 4 : Répartition du degré de confiance dans le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer avant et après la TEP amyloïde en fonction du résultat de la TEP amyloïde

Changement dans la prise en charge thérapeutique avant et après TEP amyloïde au florbetaben (18F)

Concernant les traitements reçus :

- **Avant la TEP amyloïde** : 37,9% (80/211) des patients recevaient un traitement spécifique pour la Maladie d'Alzheimer et 62,1% (131/211) ne recevaient aucun traitement.
- **Après la TEP amyloïde** : 56,4% (119/211) des patients recevaient un traitement spécifique pour la Maladie d'Alzheimer et 43,6 % (92/211) ne recevaient aucun traitement.

Suite aux résultats de la TEP-amyloïde :

- 27 des 80 patients (33,8%) recevant un traitement spécifique avant la TEP amyloïde, ont arrêté leur traitement
- 66 des 131 patients (50,4%) ne recevant pas de traitement spécifique avant la TEP amyloïde ont débuté leur traitement.

La prise en charge médicamenteuse a donc été modifiée chez 93/211 patients (44,1%) au total parmi lesquels 66/93 (71%) ont eu des résultats positifs sur la TEP amyloïde et 27/93 (29%) négatifs.

Étude Brendel et al (2017)²⁴

Il s'agit d'une étude allemande monocentrique (Université de Munich) dont l'objectif était d'étudier l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur le diagnostic, chez des patients soupçonnés de démence chez qui le diagnostic final restait incertain malgré la réalisation de tests cognitifs, d'une IRM, d'un prélèvement de LCR et d'une TEP au fluordéoxyglucose (18F).

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement.

Résultats

Au total, 107 patients (69,4 ± 9,7 ans en moyenne et 52% de femmes) ont été inclus.

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été positifs chez 60,7% (65/107) des patients et négatifs chez 39,3% (42/107) des patients.

Impact sur le diagnostic final

Un diagnostic final de démence, a été établi après la TEP amyloïde au florbetaben (18F) chez 89/107 patients (83%) dont :

- 61/65 (94%) patients ayant eu un résultat positif de la TEP amyloïde au florbetaben (18F)
- 28/42 (67%) patients ayant eu un résultat négatif de la TEP amyloïde au florbetaben (18F).

Parmi le sous-groupe de patients (n=29) présentant un diagnostic incertain entre la Maladie d'Alzheimer et une démence fronto-temporale, un diagnostic final suite à la TEP amyloïde au florbetaben (18F) a été établi chez 97% (28/29) de ces patients.

Changement de diagnostic par rapport au diagnostic antérieur le plus probable

Le diagnostic antérieur le plus probable a été modifié après la TEP amyloïde au florbetaben (18F) pour 28% des patients (30/107) :

- Suite à un résultat positif de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) pour 14/65 (22%) patients
- Suite à un résultat négatif de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) pour 16/42 (38%) patients.

Parmi le sous-groupe de patients (n=29) présentant un diagnostic incertain entre la Maladie d'Alzheimer et une démence fronto-temporale, un changement de diagnostic par rapport au diagnostic antérieur suite à la TEP amyloïde au florbetaben (18F) a été effectué chez 41% (12/29) des patients.

Étude De Wilde et al (2018)²⁵

Il s'agit d'une étude prospective néerlandaise multicentrique (Centre médical de l'université de Vanderbilt et Centre médical universitaire Utrecht) dont l'objectif était d'évaluer l'association entre la TEP amyloïde au florbetaben (18F) en pratique courante en termes de changement et de confiance dans le diagnostic étiologique et de changement dans la prise en charge thérapeutique chez des patients non sélectionnés provenant de centres mémoires.

Dans un premier temps, l'ensemble des patients ont fait l'objet d'un bilan diagnostique standard de démence (examen médical, neurologique et neuropsychologique, une IRM et des tests de laboratoire standards) conduisant à la détermination du syndrome clinique (démence, déficit cognitif léger ou déclin cognitif subjectif).

Une ponction lombaire pour l'analyse du LCR ainsi qu'une TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont également été réalisées ; les résultats de la ponction lombaire n'ont cependant pas été communiqués aux neurologues avant que l'association des résultats de la TEP n'ait été évaluée. Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été évalués visuellement

Résultats

Au total, 507 patients (65 $\pm$ 8 ans en moyenne et 39% de femmes) ont été inclus.

A la suite du bilan diagnostique standard, 234 patients (46,2%) ont eu un diagnostic de démence, 114 patients (22,5%) de déficit cognitif léger et 159 patients (31,3%) de déclin cognitif subjectif.

Les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) ont été positifs chez 242 patients (48,8%) et négatifs chez 265 patients (52,2%).

Changement de diagnostic étiologique (MA ou non MA) avant et après la TEP amyloïde au florbetaben (18F)

Le diagnostic étiologique posé à la suite du bilan standard a été modifié après la TEP amyloïde au florbetaben (18F) chez 25 % des patients (125/507) parmi lesquels 43/242 (17,7%) patients à la suite d'un résultat positif (18F) et 82/265 (30,9%) patients à la suite d'un résultat négatif (18F).

Le changement de diagnostic étiologique après la TEP amyloïde au florbetaben (18F) a été le suivant selon les différents sous-groupes de diagnostic standard :

- Parmi les 234 patients avec un diagnostic de démence : 50 (21,4%) des patients.
- Parmi les 114 patients avec un déficit cognitif léger : 38 (33,3%) des patients.
- Parmi les 159 patients avec un déclin cognitif subjectif : 37 (23,3%) des patients.

Une TEP amyloïde au florbetaben (18F) négative chez des patients initialement suspectés d'être atteint d'une maladie d'Alzheimer (n=73), a conduit à une modification du diagnostic étiologique dans 97% des cas.

Confiance dans le diagnostic étiologique (MA ou non MA) avant et après la TEP amyloïde au florbetaben (18F)

La confiance dans le diagnostic étiologique a été de 80% (écart type : 13%) avant TEP amyloïde et 89% (écart type : 13%) après TEP amyloïde au florbetaben (18F) avec une confiance de 80 % à 92 % suite à un résultat positif et une confiance de 79% à 87% suite à un résultat négatif.

Changement dans la prise en charge thérapeutique avant et après la TEP amyloïde au florbetaben (18F)

La prise en charge thérapeutique a été modifiée après la TEP amyloïde au florbetaben (18F) chez 24,3% des patients (123/507) parmi lesquels : 81/242 (33,5%) patients à la suite d'un résultat positif et 42/265 (15,8%) à la suite d'un résultat négatif.

3.2.2.4 Étude portant sur l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur l'institutionnalisation et la mortalité : étude Maurik et al (2022)²⁷

Il s'agit d'une étude hollandaise monocentrique (Centre mémoire Alzheimer d'Amsterdam) dont l'objectif était d'évaluer l'ajout de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) au bilan diagnostique en termes d'impact à long terme (suivi moyen de 3 $\pm$ 1 ans pour l'institutionnalisation et 4 $\pm$ 1 ans pour la mortalité) en termes de coûts des soins de santé, d'institutionnalisation et de mortalité.

L'ensemble des patients ayant eu une visite au Centre mémoire Alzheimer d'Amsterdam entre le 27 octobre 2014 et le 31 décembre 2016 ont bénéficié d'un bilan diagnostique standard consistant en un dépistage de la démence sur une journée, comprenant un examen médical, neurologique et neuropsychologique, une IRM du cerveau et des analyses standard de laboratoire. Une ponction lombaire a

été réalisée. Une TEP amyloïde au florbetaben (18F) a été proposée à l'ensemble des patients. Les patients ayant accepté de réaliser la TEP ont été appariés par score de propension avec les patients n'ayant pas n'accepté et ont été inclus dans l'étude. Ce score prenait en compte l'âge (années), le sexe (homme/femme), le *Mini-Mental State Examination* (MMSE, intervalle 0-30), l'éducation (échelle de Verhage, intervalle 1-7), l'indice de comorbidité de Charlson (CCI), la disponibilité des résultats de l'analyse du LCR (oui/non) et le diagnostic du syndrome (déclin cognitif subjectif/trouble cognitif léger/démence).

Résultats

Au total, 1076 patients ont eu une visite au Centre mémoire Alzheimer d'Amsterdam entre le 27 octobre 2014 et le 31 décembre 2016 avec un bilan diagnostique standard. Une analyse du LCR suite à une ponction lombaire a été effectuée pour 68% (721/1078) des patients. Concernant la réalisation d'une PET amyloïde au florbetaben (18F), 44 % (476/1078) des patients l'ont acceptée et 56 % (600/1078) des patients l'ont refusée.

Un total de 888 patients a été apparié par score de propension (444 patients avec TEP amyloïde et 444 sans) et inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 64 ± 8 ans en moyenne et 40% des patients étaient des femmes

Institutionnalisation

A l'issue d'un suivi moyen de 3 ± 1 ans, le pourcentage de patients admis de façon permanente dans une maison de retraite a été de : 10% (45/444) dans le groupe TEP amyloïde *versus* 21% (92/444) dans le groupe sans TEP avec un HR = 0,48 [0,33 ; 0,70], correspondant à une augmentation de 1,5 an de la durée sans institutionnalisation.

Mortalité

A l'issue d'un suivi moyen de 4 ± 1 ans, le pourcentage de décès a été de 11% (49/444) dans le groupe TEP amyloïde *versus* 18% (81/444) dans le groupe sans TEP avec un HR = 0,51 [0,36 ; 0,73], correspondant à une augmentation de 1,4 an de la survie globale.

3.2.2.5 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études précitées.

3.2.3 Autres données de la littérature identifiées

Étude IDEAS : Rabinovici et al (2019)²⁸

Il s'agit d'une étude américaine observationnelle de cohorte longitudinale en ouvert multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'association entre la TEP amyloïde et les changements ultérieurs de la prise en charge clinique, chez des patients atteints de troubles cognitifs légers ou de démence d'étiologie incertaine.

Trois traceurs A β indiqués pour l'évaluation, par tomographie par émission positons (TEP), de la densité des plaques séniles β -amyloïdes ont été utilisés : florbétapir (18F), flutémétamol (18F) et florbétaben (18F). Les résultats des TEP amyloïde ont été évalués visuellement.

Résultats

Au total, 11 409 patients ont été inclus dans l'analyse finale dont 6 905 atteints de troubles cognitifs légers (75 ans en moyenne et 49,6% de femmes) et 4 504 atteints de démence (77 ans en moyenne et 52,8% de femmes).

Les résultats de la TEP amyloïde ont été positifs chez 55,3% (3817/6095) des patients atteints de troubles cognitifs légers et 70,1% (3154/4504) des patients atteints de démence et négatifs chez 44,7% (3082/6905) des patients atteints de troubles cognitifs légers et 29,9% (1347/4504) des patients atteints de démence.

Changement dans la prise en charge avant et après TEP amyloïde

Un changement dans la prise en charge avant et après la TEP est survenu chez 60,2 % (IC95% = 59,1 ; 61,4) des patients atteints de troubles cognitifs légers et 63,5% (IC95% = 62,1% ; 64,9%) des patients atteints de démence.

Changement de diagnostic étiologique (MA ou non MA) avant et après TEP amyloïde

Le diagnostic étiologique a été modifié de la maladie d'Alzheimer à une autre maladie chez 25,1% (2 860/11 409) des patients et inversement d'une autre maladie à la maladie d'Alzheimer chez 10,5% (1 201/11 409) des patients.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 09/01/2019²)

« La plupart des effets indésirables rapportés ont concerné des réactions au site d'injection, notamment des douleurs et irritations. L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou favoriser le développement d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 5,8 mSv environ pour une activité maximale recommandée de 300 MBq de florbétaben (18F), la probabilité de survenue de tels effets indésirables est faible. »

3.3.2 Profil de tolérance suite aux nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Le profil de tolérance rapporté au cours des études cliniques précitées a été similaire à celui identifié en 2019. Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (entre 1 et 10%) sont la douleur au site d'injection et l'érythème au site d'injection/d'application.

Selon les trois derniers PSUR déposés couvrant la période du 21 février 2017 au 20 février 2020, depuis sa commercialisation (débutée en 2014), l'exposition mondiale cumulée des patients au 20 février 2020 à NEURACEQ (florbétaben (18F)) était d'environ 33 328 patients. Aucun nouveau signal n'a été identifié durant cette période.

Le résumé des risques du PGR de NEURACEQ (florbetaben (18F)) (version 6.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Erreurs d'interprétation du PET scan
Informations manquantes	Aucun

3.4 Données d'utilisation

Néant.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

NEURACEQ (florbetaben (18F)) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Aucune étude n'est en cours ou planifiée.

→ Dans d'autres indications

Une étude pivot de phase III multicentrique, non randomisée, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la tomographie par émission de positons (TEP) au florbetaben (18F) pour le diagnostic de l'Amyloïdose cardiaque est actuellement cours.

4. 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 par conséquent, l'intérêt d'une TEP-florbetaben 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 de NEURACEQ (florbetaben 18-F) en 2019 :

- dans l'étude de phase IV : le changement de diagnostic après TEP-florbetaben n'étant pas validé par un standard de vérité pour les 205 patients en cours de diagnostic évalués, ne permettant pas de conclure que le changement de diagnostic était un changement vers le bon diagnostic.
- dans l'étude de phase III :
 - 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.
 - La spécificité ayant été calculée avec un schéma d'étude ayant inclus des volontaires sains, ce qui a pu surévaluer cette performance.
 - La sensibilité (Se) du test de 77,4% ; IC95%= [65,4-89,4] signant la persistance de faux négatifs alors que cette imagerie a pour objectif une identification des patients dont le diagnostic clinique n'est pas certain ; **à noter que les valeurs de sensibilité (Se) (77,4%) et spécificité (Sp) (94,2%) retenues dans le précédent avis correspondaient aux résultats de l'analyse principale de l'étude (évaluation visuelle, par région corticale et pour les 31 premiers patients autopsiés). Les valeurs mentionnées dans le RCP (Se : 100% et Sp : 85,7%) correspondent à des résultats d'une analyse secondaire (évaluation visuelle, par patient et pour les 31 premiers patients autopsiés). Enfin, une analyse post-hoc non prévue à priori au protocole sur un effectif de patients plus important**

(évaluation visuelle, par patient et pour les 74 premiers patients autopsiés) a montré des valeurs de Se = 97,9% et Sp = 88,9%.

- L'absence de comparaison directe de la TEP-florbetaben au dosage d'Aβ42 ou de protéines tau dans le LCR ; plusieurs études ont mis en perspective le niveau de concordance entre la TEP et le dosage d'Aβ42 dans le LCR allant de 80 à 100 % ; une seule étude concernait la TEP au NEURACEQ (florbetaben (18F)) avec 38 patients inclus et une méthodologie ne prévoyant pas de comparaison statistique formalisée ; par conséquent, il n'était pas possible de conclure sur la place respective des différents examens dans la stratégie diagnostique faute de données comparatives robustes.
- L'absence de données permettant de répondre aux questions posées sur la place d'un tel examen proposé en routine malgré son intérêt potentiel dans un contexte de recherche clinique.

Les nouveaux éléments déposés par le laboratoire sont issus de 11 études descriptives (toutes sans hypothèses statistiques planifiées au protocole), majoritairement monocentriques (n=7/11 études) et ayant inclus principalement des faibles effectifs de patients (< 71 patients pour 6/11 études et < 107 patients pour 8/11 études) :

- **Six publications évaluant la concordance et l'apport dans le diagnostic de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) et des marqueurs du LCR** : Manca et al (2019)¹⁶, Manca et al (2019)¹⁷, Jardel et al (2021)¹⁸, Bouter al et (2019)¹⁹, Spallazzi et al (2019)²⁰ et Ramusino et al (2020)²¹ ; ces études ont reposé néanmoins sur des effectifs réduits (25 à 71 patients). La corrélation suggérée entre la TEP-florbetaben (18F) et les biomarqueurs du LCR, a été variable entre les études et entre les tests utilisés pour le dosage. De plus, aucune étude n'a inclus de validation histopathologique qui reste le *gold standard* ; seule l'étude Spallazzi et al (2019)²⁰ a inclus une validation par un standard de vérité qui consistait en un suivi longitudinal dans le temps chez uniquement 31 patients.
- **Une publication comparant les résultats de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) à ceux au flutémétamol (18F)** : Cho et al (2020)²². Le taux de concordance des deux TEP amyloïdes était de 94,4% sur l'évaluation visuelle et 98,1% sur l'évaluation quantitative.
- **Trois publications portant sur l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur la prise en charge**, avec notamment les études Trivino Ibanez et al (2019) et Brendel et al (2017) respectivement menées chez des patients présentant des troubles cognitifs et répondant aux critères d'utilisation appropriés de la TEP amyloïde définis par l'*Amyloid Imaging Taskforce* et chez des patients soupçonnés de démence chez qui le diagnostic final restait incertain malgré la réalisation de tests cognitifs, d'une IRM, d'un prélèvement de LCR et d'une TEP au fluor-déoxyglucose (18F). Chez ces patients, la TEP amyloïde au florbetaben (18F) a eu un impact sur le changement de diagnostic, la confiance dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.
- **Une étude hollandaise portant sur l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur l'institutionnalisation et la mortalité** ayant montré chez 888 patients (444 patients avec TEP amyloïde et 444 sans) ayant eu une visite au Centre mémoire Alzheimer d'Amsterdam :
 - Un taux d'admission (suivi médian de 3 ± 1 ans) de façon permanente dans une maison de retraite de 10% dans le groupe TEP amyloïde versus 21% dans le groupe sans TEP
 - Un taux de mortalité (suivi médian de 4 ± 1 ans) de 11% dans le groupe TEP amyloïde versus 18% dans le groupe sans TEP

Néanmoins, la question se pose quant à la transposabilité de ces résultats compte tenu du caractère monocentrique de l'étude et de la potentielle différence de pratique en France.

Parmi, les études déposées il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée comparant une stratégie de prise en charge intégrant la TEP à une stratégie de prise en charge sans la TEP. L'étude portant sur la mortalité et l'institutionnalisation est une étude observationnelle non randomisée, elle présente de ce fait un risque de biais de sélection même si un appariement sur le score de propension a été réalisé.

A noter enfin qu'une étude supplémentaire américaine (IDEAS) menée chez plus de 11 000 patients atteints de troubles cognitifs légers ou de démence d'étiologie incertaine et évaluant l'association entre la TEP amyloïde et les changements ultérieurs de la prise en charge clinique a également rapporté un impact de la TEP amyloïde sur le changement de diagnostic étiologique (MA ou non MA) et dans la prise en charge avant et après TEP amyloïde.

Au total, par rapport aux éléments discutés lors de l'évaluation initiale en 2019, les nouveaux éléments identifiés :

- Apportent des données supplémentaires :
 - dans la population de 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 ;
 - comparant la concordance de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) à celle au flutémétamol (18F) ;
 - sur l'impact de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) sur la prise en charge, l'institutionnalisation et la mortalité.
- N'apportent pas de données supplémentaires :
 - comparant directement et de manière robuste la TEP au florbetaben (18F) au dosage d'Aβ42 ou de protéines tau dans le LCR ;
 - permettant une meilleure estimation de la sensibilité et spécificité.

Sur la base des données présentées et malgré les limites soulevées, l'Inter-Commission considère que NEURACEQ (florbetaben (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.

5. Conclusions de l'Inter-Commission (CT - CNEDIMTS)

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, l'Inter-Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

NEURACEQ (florbetaben (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).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

NEURACEQ (florbetaben (18F)) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont la spécialité **VIZAMYL (flutémétamol(18F))** et le **dosage des biomarqueurs du LCR (protéines TAU totales et phosphorylées ainsi que le peptide A β 42)**.

Bien que disposant d'une AMM, AMYVID (florbétapir (18F)) n'est pas considéré comme un comparateur pertinent (SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale).

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. Le diagnostic avec DATSCAN et STRIASCAN étant plus spécifique que l'indication de NEURACEQ (florbetaben (18F)), ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

5.3 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de NEURACEQ (florbetaben (18F)) est important 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).
- ➔ Il existe des alternatives diagnostiques : la spécialité VIZAMYL (flutémétamol, (18F)) et les dosages 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 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).

NEURACEQ (florbetaben (18F)) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM.

➔ 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 alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

NEURACEQ (florbetaben (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 NEURACEQ (florbetaben (18F)), solution injectable est :

- **important 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 de l'AMM.

L'Inter-Commission donne un avis favorable à l'inscription de NEURACEQ 300 MBq/ml (florbetaben (18F)), solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement 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 de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données évaluées lors de la demande de première inscription ayant rapporté des performances diagnostiques de la TEP-florbetaben par rapport à l'histopathologie post mortem chez des patients ayant un diagnostic déjà établi de maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy ou autre démence, âgés de 74 ans en moyenne, dans une étude de phase III avec :
 - des résultats de sensibilité de 77,4 % et de spécificité de 94,2 % lors d'une analyse intermédiaire prévue à priori au protocole sur 31 premiers patients (analyse principale avec évaluation visuelle, par région corticale),
 - des résultats supplémentaires d'une analyse post-hoc non prévue à priori au protocole sur un effectif plus large de 74 patients (évaluation visuelle, par patient) avec une sensibilité de 97,9% et une spécificité de 88,9%,
- des nouvelles données issues de la littérature portant pour certains sur des patients à diagnostic complexe (formes précoces, atypiques avec atrophie focale, et rapidement évolutives) et ayant rapporté des données de NEURACEQ (florbetaben (18F)) sur l'impact sur la prise en charge, l'institutionnalisation et la mortalité avec toutefois des limites associées (données toutes descriptives sans comparaisons statistiques formalisées, absence de randomisation, transposabilité à la pratique française...),
- des nouvelles données suggérant une concordance de la TEP amyloïde au florbetaben (18F) à celle au flutémétamol (18F),
- des nouvelles données suggérant la corrélation entre la TEP-florbetaben (18F) et certains biomarqueurs du LCR sans toutefois de démonstration probante 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 et par rapport à VIZAMYL (flutémétamol (18F)),

l'Inter-Commission considère que NEURACEQ 300 MBq/ml (florbetaben (18F)), solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de la maladie d'Alzheimer.

5.5 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 NEURACEQ (florbetaben (18F)) ne peut être quantifiée.

5.6 Autres recommandations de l'Inter-Commission

➔ Conditionnements

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