

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTSchlorure de rubidium (^{82}Rb)**KALDENN 4,32 - 5,28 GBq,**

générateur radiopharmaceutique

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024

→ Médicament radiopharmaceutique

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

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

Place dans la stratégie thérapeutique	KALDENN (chlorure de rubidium-82) a une place dans la stratégie diagnostique lorsque les recommandations en vigueur prévoient la réalisation d'une scintigraphie de perfusion myocardique, au même titre que CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (^{82}Rb)).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre 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)	Pas de progrès par rapport à CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (^{82}Rb)). La Commission considère que KALDENN (chlorure de rubidium-82) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'autre spécialité à base de chlorure de rubidium-82 (CARDIOGEN-82) déjà inscrite dans la même indication (l'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 (^{82}Rb)) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos et sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée).
Population cible	La population cible de KALDENN (chlorure de rubidium-82) ne peut être quantifiée.
Demande de données	Sans objet.

Recommandations particulières

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques du 82Rb précédemment examinées par la Commission dans le cadre de l'évaluation de CARDIOGEN-82 du 20 octobre 2020	10
3.2.2 Données d'efficacité supplémentaires fournies à l'appui de cette évaluation	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	12
3.3.2 Données issues des PSUR	13
3.3.3 Données issues du RCP	13
3.4 Modification du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

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 – Août 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	KALDENN (chlorure de rubidium-82) a obtenu une autorisation nationale sous le statut d'AMM en « usage bien établi ». Par ailleurs, la HAS a donné un avis favorable à l'inscription de sur la liste des actes et prestations de la tomoscintigraphie de perfusion myocardique par émission de positons avec et sans épreuve de stress pharmacologique, avec tépographe [caméra TEP] : – avec analyse quantitative de la réserve de flux myocardique (mesures des débits sanguins myocardiques au repos et sous stress et calcul la réserve de flux myocardique) [amélioration du service attendu [ASA] de niveau III] ; – sans analyse quantitative de la réserve de flux myocardique [ASA de niveau IV] ; et ce, dans l'indication d'évaluation de la perfusion myocardique chez les adultes ayant un syndrome coronarien chronique connu ou suspecté. La tomoscintigraphie par émission de positon (TEP) de perfusion myocardique doit être réalisée avec une caméra TEP couplée à un scanner (TEP-TDM) autorisée selon la réglementation en vigueur. Cet acte (impliquant médecins nucléaires et manipulateurs d'électroradiographie médicale) est réalisé conformément aux recommandations en vigueur (notamment celles de l'EANM) et utilisant des radiopharmaceutiques et des médicaments vasodilatateurs disposant d'AMM et d'agrément aux collectivités pour cet examen¹. Enfin, le 20 octobre 2021, la Commission de la Transparence et la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé ont rendu un avis favorable au remboursement à la spécialité CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (⁸²Rb)) qui est composée du même produit radiopharmaceutique et qui possède une indication entièrement superposable à celle de KALDENN (chlorure de rubidium-82 (⁸²Rb))².
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. L'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 (82Rb)) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos et sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Chlorure de Rubidium-82 (sous forme de chlorure de Strontium-82) (code V09GX04) KALDENN 4,32 - 5,28 GBq, générateur radiopharmaceutique

¹ Avis n°2023.0009/AC/SEAP du 16 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de tomoscintigraphie de perfusion myocardique par émission de positons avec et sans épreuve de stress pharmacologique, avec ou sans analyse quantitative de la réserve de flux myocardique avec tépographe [caméra TEP] dédié.

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de CARDIOGEN-82 du 20 octobre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19173_CARDIOGEN_PIC_INS_Avisdef_CT19173.pdf

	– Générateur pour élution de 4,32 à 5,28 GBq de Sr-82 (CIP : 34009 550 986 3 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NAOGEN PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 20 décembre 2023 Date des rectificatifs et teneur : – 11 janvier 2024 : Déclaration de l'exploitant
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – 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.
Posologie dans l'indication évaluée	« Chez l'adulte et le sujet âgé L'activité recommandée chez un adulte est de 740 à 2220 MBq (cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra TEP utilisée et le mode d'acquisition des images). Cette activité doit être administrée par perfusion intraveineuse. » Pour plus de précision se référer au RCP du médicament.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un générateur radiopharmaceutique de rubidium-82 (⁸² Rb) contenant du strontium-82 (⁸² Sr), adsorbé par de l'oxyde d'étain sur une colonne chromatographique. Il permet d'obtenir par élution une solution injectable stérile et apyrogène de chlorure de rubidium-82 (⁸² Rb).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : NAOGEN PHARMA a obtenu pour KALDENN une AMM uniquement en France, et fait l'objet d'une demande de prise en charge uniquement en France.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 août 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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

La maladie coronarienne est une pathologie affectant les artères coronaires. Elle regroupe les coronaropathies chroniques et les syndromes coronariens aigus (SCA). Il s'agit de la manifestation d'une ischémie myocardique résultant d'un déséquilibre entre apports et besoins myocardiques en oxygène. L'ischémie myocardique, conséquence de la maladie coronarienne, peut être provoquée soit par une augmentation des besoins en oxygène du cœur non compensée par une augmentation concomitante de l'apport, soit par une diminution brutale de l'apport en oxygène au niveau du myocarde.

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

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021³. Des recommandations européennes de l'ESC publiées en 2019⁴ sont également disponibles. La séquence de prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique est initiée en présence de symptômes suspects (douleurs thoraciques, dyspnée), elle peut également s'adresser à des patients asymptomatiques consultant pour une évaluation approfondie en raison d'un examen paraclinique (épreuve d'effort ou imagerie) anormal. La première étape de prise en charge repose sur l'examen clinique, sur lequel le clinicien s'appuie pour calculer la probabilité pré-test à l'aide de scores validés. Il s'agit d'estimer la probabilité d'être atteint d'une maladie coronarienne obstructive. Cette estimation va ensuite conditionner la nature des investigations à mettre en oeuvre le cas échéant :

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

Les examens invasifs et non invasifs disponibles sont les suivants :

- les tests pour le diagnostic de l'ischémie :
 - ECG d'effort,
 - imagerie fonctionnelle de stress (test d'effort ou test pharmacologique) : échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP,

³ Haute Autorité de Santé. Syndrome coronarien chronique. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2021

⁴ Knuuti et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477

- l'imagerie non invasive morphologique (évaluation de l'anatomie coronaire) : scanner coronaire,
- la coronarographie : imagerie invasive de l'évaluation de l'anatomie coronaire.

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

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

La tomoscintigraphie par émission de positon (TEP) de perfusion myocardique doit être réalisée avec une caméra TEP couplée à un scanner (TEP-TDM) autorisée selon la réglementation en vigueur. Cet acte (impliquant médecins nucléaires et manipulateurs d'électroradiographie médicale) est réalisé conformément aux recommandations en vigueur (notamment celles de l'EANM) et utilisant des radiopharmaceutiques et des médicaments vasodilatateurs disposant d'AMM et d'agrément aux collectivités pour cet examen¹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs médicamenteux de KALDENN (chlorure de rubidium (82Rb)) sont les spécialités approuvées pour la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM), en imagerie par Tomographie d'émission monophotonique (TEMP) et la tomoscintigraphie par émission de positon (TEP).

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CARDIOGEN-82 3,3-5,6 GBq, géné- rateur radiophar- maceutique (Chlorure de rubi- dium (82Rb), sous forme de : chlorure de strontium (82Sr)) BRACCO IMAGING S.P.A.	Oui	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. L'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 (82Rb)) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacolo- gique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coro- naires connue ou suspectée.	20/10/2021	Important	ASMR V	Oui
CHLORURE DE THALLIUM (201TI) CIS BIO INTERNATIONAL 37 MBq/mL, solu- tion injectable (Chlorure thalleux (201TI)) CIS BIO INTERNATIONAL	Non	Le chlorure de thallium (²⁰¹ Tl) CIS bio in- ternational est indiqué chez l'adulte pour la scintigraphie du myocarde pour l'éva- luation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopa- thie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.	-	-	-	Oui
CHLORURE DE THALLIUM (201TI)	Non	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Le chlorure de thallium	-	-	-	Oui

CURIUMPHARMA 37 MBq/mL solu- tion injectable (Chlorure thalleux (²⁰¹ Tl)) CURIAM NETHERLANDS B.V		(²⁰¹ Tl) est indiqué chez l'adulte pour la scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.				
STAMICIS 1 mg, trousse pour pré- paration radiophar- maceutique (Tétra-fluoroborate de [tétrakis (2- mé- thoxy isobutyl iso- nitrile) cuivre (I)]) CIS BIO INTERNATIONAL	Non	Après radiomarquage avec une solution de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium, la solution de technétium (^{99m} Tc)-sestamibi est indiquée pour la scintigraphie de perfusion myocardique (diagnostic et localisation de la maladie ischémique coronarienne : angine de poitrine et infarctus du myocarde) et l'évaluation de la fonction ventriculaire globale (....)	19/06/2008	Important	ASMR V	Oui
TECHNISCAN SESTAMIBI 1 mg, trousse pour pré- paration radiophar- maceutique (Tétrafluoroborate de [tétrakis (2- mé- thoxy isobutyl isoni-trile) cuivre (I)]) MALLINCKRODT MEDICAL B.V	Non	Après préparation à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m} Tc), la solution de (^{99m} Tc) sestamibi obtenue est indiquée pour la détection et localisation des coronaropathies artérielles (angor et infarctus du myocarde) par scintigraphie de perfusion du myocarde et l'évaluation globale de la fonction ventriculaire par technique de premier passage pour la détermination de la fraction d'éjection et/ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) avec synchronisation à l'ECG pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la mobilité régionale des parois myocardiques. (....)	09/09/2009	Important	ASMR V	Oui
MYOVIEU 230 mi- crogrammes, trousse radiophar- maceutique (Tétrofosmin) GE HEALTHCARE SAS	Non	Après reconstitution avec le pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium, Myoview, traceur de la perfusion myocardique en scintigraphie, est indiqué au comme examen complémentaire dans le diagnostic et la localisation de l'ischémie myocardique et/ou de l'infarctus du myocarde. Au cours de la scintigraphie myocardique de perfusion, une tomoscintigraphie TEMP synchronisée à l'ECG peut être utilisée pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche et cinétique pariétale). (...)	23/07/2003	Important	ASMR V	Oui

* Classe pharmaco-thérapeutique

➔ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le diagnostic du syndrome coronarien chronique est partiellement couvert car bien qu'il existe des alternatives disponibles, il persiste un besoin à disposer de

nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques/pronostiques de meilleure qualité dans cette stratégie et/ou présentant un meilleur profil de sécurité, notamment en matière d'exposition aux rayonnements ionisants.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de KALDENN (chlorure de rubidium (^{82}Rb)) repose sur un dossier bibliographique composé de 8 études, et du résumé de 9 méta-analyses entrant dans le champ de l'indication de l'AMM.

Parmi ces études, 6 ont été précédemment examinées^{5,6,7,8,9,10} par la Commission de la transparence lors de l'évaluation de la spécialité radiopharmaceutique CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (^{82}Rb)) qui est composée de la même DCI (le chlorure de rubidium-82) et ayant la même indication diagnostique¹¹.

Pour soutenir sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni d'autres données supplémentaires issues de la littérature à savoir :

- une étude prospective monocentrique randomisée évaluant l'échec du diagnostic du TEP de stress pharmacologique ou de la TEMP chez des patients symptomatiques ayant une évaluation du risque de coronaropathie¹². Une analyse *post-hoc*¹³ a été réalisée mais ne sera pas présentée dans cet avis étant donné que les objectifs n'étaient pas d'évaluer la performance diagnostique.

⁵ Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Med. 1990 Dec;31(12):1899-905.

⁶ Stewart RE, Schwaiger M, Molina E et al. Comparison of rubidium-82 Positron Emission Tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. Am J Cardiol 1991;67:1303-131

⁷ Williams BR, Mullani NA, Jansen DE & al. A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82. J Nucl Med 1994; 35:1586-1592.

⁸ Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 13;49(10):1052-8.

⁹ Hyafil F, Chequer R, Sorbets E & al. Head-to-head comparison of the diagnostic performances of rubidium-PET and SPECT with CZT camera for the detection of myocardial ischemia in a population of women and overweight individuals. J Nucl Cardiol 2020; 27:755-768.

¹⁰ Mc Ardle BA, Davies RA, Chen Li & al. Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7:930-937.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de CARDIOGEN-82 du 20 octobre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19173_CARDIOGEN_PIC_INS_Avisdef_CT19173.pdf

¹² Patel KK, Al Badarin F, Chan PS, et al. Randomized Comparison of Clinical Effectiveness of Pharmacologic SPECT and PET MPI in Symptomatic CAD Patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Sep;12(9):1821-1831.

¹³ FS. Patel, TM. Bateman, JA. Spertus, & al, Reclassification of Severe Ischemia on PET Versus SPECT MPI Using a Same-Patient Simultaneous Imaging Protocol, JACC: Cardiovascular Imaging, Volume 15, Issue 6, 2022, Pages 1158-1159, ISSN 1936-878X

- 8 méta-analyses comparant la sensibilité et la spécificité de tomographie par émission de positons (PET) avec tomographie par émission de photons uniques (TEMP)^{14,15,16,17,18,19,20} et l'imagerie par résonance magnétique (MRI)^{21,22}.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques du ⁸²Rb précédemment examinées par la Commission dans le cadre de l'évaluation de CARDIOGEN-82 du 20 octobre 2020

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

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

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

Les résultats de la méta-analyse ont suggéré que la précision diagnostique évaluée par L'ASC de la TEP au ⁸²Rb était supérieure à l'ASC de la TEMP au ^{99m}Tc-sestamibi pour l'ensemble des patients.

¹⁴ Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Biomed Imaging Interv J* 2011;7: e9.

¹⁵ Alenezi MM, Majrashi NA, Sharif H et al. A systematic review of rubidium-82 PET contrasted with ^{99m}Tc-MIBI SPECT for imaging coronary artery disease. *Medicine* 2023 ;102 :10

¹⁶ Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018 ;39 :3322-3330.

¹⁷ Parker MW, Iskandar A, Limone B & al. Diagnostic accuracy of cardiac Positron Emission Tomography versus Photon Emission Computed Tomography for coronary artery disease. A bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:700-707

¹⁸ Santana CA, Folks RD, Garcia EV et al. Quantitative ⁸²Rb PET/CT : developpement and validation of myocardial perfusion database. *J Nucl Med* 2007 ;48 :1122-1128

¹⁹ Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, & al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8: e002566.

²⁰ ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

²¹ Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC & al. Diagnostic performance of non-invasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1719-1728.

²² Yang K, Yu SQ, Lu MJ, Zhao SH. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2019 ;293 :278-285.

La portée des résultats de cette méta-analyse est limitée par :

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

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

3.2.2 Données d'efficacité supplémentaires fournies à l'appui de cette évaluation

Par rapport à l'évaluation de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (^{82}Rb)) les données de la littérature ont été complétées par une étude prospective monocentrique randomisée évaluant l'échec du diagnostic du TEP de stress pharmacologique ou de la TEMP chez des patients symptomatiques ayant une évaluation du risque de coronaropathie. Ainsi que 8 « méta-analyses » comparant la sensibilité et la spécificité de tomographie par émission de positons (PET) avec tomographie par émission de photons uniques (TEMP) et l'imagerie par résonance magnétique (MRI).

Les résultats de certaines de ces études ne seront pas présentés en raison de limites méthodologique majeures :

- les objectifs n'étaient pas d'évaluer la performance diagnostique de la TEP au ^{82}Rb par rapport à la technique de référence (coronarographie)¹⁸ ;
- la méthode d'analyse des données utilisée ne repose pas sur une méta-analyse (e.g. aucun test d'hétérogénéité n'a été mené)¹⁴ ;
- les méta-analyses n'évaluaient pas spécifiquement la TEP marqué radiopharmaceutique (^{82}Rb) évalué dans le cadre de cette demande de remboursement : le marquage radiopharmaceutique de la TEP utilisé pour évaluer les performances diagnostiques étaient tout^{19,22} ou en partie^{16,17,21} différents du ^{82}Rb .

Méta-analyse de Alenezi et Al. 2023

Concernant la méta-analyse de Alenezi et al¹⁵, pour la TEMP, l'étude a révélé que la valeur moyenne de la sensibilité et de la spécificité pour le diagnostic de la maladie coronarienne était respectivement de 84,3 % et de 75,4 % pour le 99mTc-MIBI. Pour la TEP 82-Rubidium, la valeur moyenne de la sensibilité et de la spécificité pour le diagnostic de la maladie coronarienne était de 81 % pour les deux.

Etude de cohorte prospective Patel et Al. 2019

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, randomisée menée chez 322 patients ayant une maladie coronarienne stable avec une ischémie suspectée. L'étude a été menée entre juin 2009 et septembre 2013. L'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique de l'imagerie de perfusion myocardique de stress pharmacologique de la tomographie par émission de positrons (TEP) par rapport à la tomographie par émission de photons uniques (TEMP) chez les patients atteints de coronaropathie connue présentant des symptômes évocateurs d'ischémie.

Le critère de jugement principal était l'échec du diagnostic, défini comme une angiographie inutile (absence d'une sténose $\geq 50\%$ dans ≥ 1 vaisseau) ou un test non invasif supplémentaire dans les 60 jours suivant l'imagerie. Les critères de jugement secondaires n'évaluaient pas les performances diagnostiques.

Au total, 322 patients dont l'imagerie était évaluable ont été randomisés (n=161 patients dans chaque groupe). Aucune différence n'a été observée sur le critère de jugement principal : l'échec diagnostique dans les 60 jours a été de 3 patients soit 1,9 % dans le groupe TEP et de 4 (2,5 %) dans le groupe TEMP (p=0,7).

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, dans l'étude de cohorte prospective de Hyafil et al. 2020⁹, la dose efficace totale moyenne par patient pour la scintigraphie de perfusion myocardique a été évaluée dans une population de femmes et d'hommes en surpoids selon l'examen diagnostique effectué : la TEP au ^{82}Rb et la TEMP au $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi.

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

A noter que la Commission internationale de protection radiologique (ICRP)²³ donne comme dose efficace pour le Rubidium-82 : $1,1 \times 10^{-3}$ mSv/MBq. Avec une activité de chlorure de Rb-82 injectée par voie intraveineuse de 1480 MBq x 2 (repos et stress pharmacologique), la dose efficace est de 3,3 mSv. Également selon la publication 128 de l'ICRP, cette dose efficace est 2 à 3 fois inférieure aux doses efficaces calculées avec l'imagerie TEMP au Technétium-99m, et 6 à 7 fois inférieure à celle calculée pour la TEMP au thallium-201.

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

Les données issues du plan de gestion des risques (PGR) de KALDENN (Chlorure de rubidium-82), version 1, du 10 octobre 2022 sont résumé dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	– Exposition excessive aux radiations ionisantes – Hypersensibilité, urticaire, rash, hématome au point d'injection – Risque d'infection (erreur aseptique)
Risques importants potentiels	– Exposition professionnelle aux rayonnements – Altération de la fertilité – Exposition aux radiations pendant la grossesse

²³ ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

	– Exposition aux radiations pendant l'allaitement
Informations manquantes	– Utilisation pédiatrique – Exposition de patients avec insuffisance rénale – Exposition de patients avec insuffisance hépatique – Exposition de patients avec insuffisance cardiaque

3.3.2 Données issues des PSUR

Aucun PSUR n'est requis pour cette spécialité.

3.3.3 Données issues du RCP

« Aucun évènement indésirable associé au Rubidium-82 n'a été observé lors des études cliniques.

L'exposition à des rayonnements ionisants peut induire un cancer ou le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 6 mSv lorsque la radioactivité cumulée maximale recommandée de 4440 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme peu probable.

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

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier aucune étude n'est en cours ou prévue, par NAOGEN PHARMA, pour KALDENN dans l'indication de l'AMM.

4. Discussion

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

Le 82-Rubidium peut être obtenu, à la demande, à partir d'un générateur (système peu volumineux permettant de collecter une dose de radiotraceur après perfusion avec un petit volume de liquide).

Pour définir l'intérêt de cette spécialité à visée diagnostique, il est avant tout nécessaire de disposer de performances diagnostiques fiables et précises, notamment en termes de sensibilité et de spécificité.

Les données disponibles à l'appui de la présente demande de remboursement de la spécialité KALDENN (chlorure de rubidium-82) reposent principalement sur des données déjà analysées par la

Commission dans le cadre de l'évaluation d'une autre spécialité à base de rubidium-82 associé à la même technique diagnostique (TEP) et s'inscrivant dans la même indication.

Rappel des données fournies dans le cadre de l'évaluation de CARDIOGEN-82² :

« Performances diagnostiques

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

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

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

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

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

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

Tolérance

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

Dans l'étude de Hyafil et al. 2020, par rapport à la TEMP au 99mTc-sestamibi, la TEP au ^{82}Rb a présenté un profil dosimétrique plus favorable.

Discussion

Compte-tenu :

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

Données complémentaires issues de la littérature

Par rapport à l'évaluation de CARDIOGEN-82 (chlorure de rubidium (^{82}Rb)) les données de la littérature ont été complétées.

Les résultats de certaines des études retenues par le laboratoire ne seront pas présentés en raison de limites méthodologique majeures (cf 3.2.2 Données d'efficacité supplémentaires fournies à l'appui de cette évaluation).

Méta-analyse de Alenezi et Al. 2023

Concernant la méta-analyse de Alenezi et al¹⁵, pour la TEMP, l'étude a révélé que la valeur moyenne de la sensibilité et de la spécificité pour le diagnostic de la maladie coronarienne était respectivement de 84,3 % et de 75,4 % pour le 99mTc-MIBI. Pour la TEP 82-Rubidium, la valeur moyenne de la sensibilité et de la spécificité pour le diagnostic de la maladie coronarienne était de 81 % pour les deux tests.

La portée de ces résultats est limitée en raison :

- de manque de représentativité de la population d'analyse par rapport à l'indication évaluée : la méta-analyse porte uniquement sur une partie de l'indication (TEP du myocarde sous stress pharmacologique) ;
- la mise en commun simple des sensibilités et spécificités dans la méta-analyse. Cette approche ignore les différences de seuil de positivité retenus entre études ;
- du déséquilibre du nombre d'études permettant de documenter la performance diagnostique de la TEP (n=2 études) et celles pour documenter la TEMP (n=16 études).

Etude de cohorte prospective Patel et Al. 2019

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, randomisée menée chez 322 patients ayant une maladie coronarienne stable avec une ischémie suspectée. L'étude a été menée entre juin 2009 et septembre 2013. L'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique de l'imagerie de perfusion myocardique de stress pharmacologique de la tomographie par émission de positrons (TEP) par rapport à la tomographie par émission de photons uniques (TEMP) chez les patients atteints de coronaropathie connue présentant des symptômes évocateurs d'ischémie.

Le critère de jugement principal était l'échec du diagnostic, défini comme une angiographie inutile (absence d'une sténose ≥ 50 % dans ≥ 1 vaisseau) ou un test non invasif supplémentaire dans les 60 jours suivant l'imagerie. Les critères de jugement secondaire n'évaluaient pas les performances diagnostic des tests.

Au total, 322 patients dont l'imagerie était évaluable ont été randomisés (n=161 patients dans chaque groupe). Aucune différence n'a été observée sur le critère de jugement principal : l'échec diagnostique dans les 60 jours a été de 3 patients soit 1,9 % dans le groupe TEP et de 4 (2,5 %) dans le groupe TEMP (p=0,7).

Ces résultats ont une portée limitée compte tenu :

- du manque de représentativité de la population d'analyse par rapport à l'indication évaluée : l'étude porte uniquement sur une partie de l'indication (TEP du myocarde sous stress pharmacologique) ;
- de l'absence de comparaison à travers des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic).

Compte tenu des données de performance diagnostic, de tolérance et limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KALDENN (chlorure de rubidium-82) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport à la spécialité à base du même produit radiopharmaceutique (^{82}Rb) déjà disponible.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

Pour rappel, la tomoscintigraphie par émission de positon (TEP) de perfusion myocardique doit être réalisée avec une caméra TEP couplée à un scanner (TEP-TDM) autorisée selon la réglementation en vigueur. Cet acte (impliquant médecins nucléaires et manipulateurs d'électroradiographie médicale) est réalisé conformément aux recommandations en vigueur (notamment celles de l'EANM) et utilisant des radiopharmaceutiques et des médicaments vasodilatateurs disposant d'AMM et d'agrément aux collectivités pour cet examen¹.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les maladies recherchées par la TEP au ^{82}Rb peuvent être des maladies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant profondément la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.
- Il s'agit d'un médicament de première intention lorsque la technique d'imagerie fonctionnelle de stress est requise dans le cadre du bilan diagnostique du syndrome coronarien chronique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du syndrome coronarien chronique,
- du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport à la TEMP,
 - de l'absence impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie du patient par rapport à l'autre spécialité à base de chlorure de rubidium-82 ;

KALDENN (chlorure de rubidium-82) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KALDENN (chlorure de rubidium-82) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KALDENN (chlorure de rubidium-82) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que KALDENN (chlorure de rubidium-82) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'autre spécialité à base de chlorure de rubidium-82 (CARDIOGEN-82) déjà inscrite dans la même indication (l'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 (^{82}Rb)) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos et sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée).

5.5 Population cible

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

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

La population cible de KALDENN (chlorure de rubidium-82) ne peut être quantifiée.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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