HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 mars 2017

Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 janvier 2017 a fait l'objet d'une audition le 22 mars 2017.

flutémétamol (^{18}F)

VIZAMYL 400 MBq/mL, solution injectable

B/1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 550 001 9 8)
B/1 flacon de 15 mL (CIP : 34009 550 002 0 4)

Laboratoire GE HEALTHCARE

Code ATC	**V09AX04 (radiopharmaceutique à usage diagnostique)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.** **VIZAMYL est un médicament radiopharmaceutique indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Émission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques β-amyloïdes neuritiques dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer (MA) et pour d'autres causes de déficience cognitive. VIZAMYL doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.** **Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. »**

SMR	**Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.**
ASMR	**Sans objet.**
ISP	**Compte tenu de :** **- la gravité de la maladie et de sa prévalence (environ 70 % des démences du sujet âgé),** **- l'intérêt relatif à disposer d'un nouvel examen diagnostique de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences dans un contexte où les modalités thérapeutiques, médicamenteuses ou non, sont actuellement très limitées,** **- l'absence d'intérêt démontré par rapport aux outils diagnostiques déjà disponibles, en particuliers dans les situations de diagnostic différentiel difficile (formes atypiques avec examens paracliniques discordants),** **- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,** **VIZAMYL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**La Commission estime que l'imagerie TEP après administration de VIZAMYL (flutémétamol, ^{18}F) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes ayant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déficience cognitive.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/08/2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.
Classification ATC	V Divers V09 Radiopharmaceutiques à usage diagnostique V09A Système nerveux central V09AX Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique du système nerveux central V09AX04 flutémétamol

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité VIZAMYL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

VIZAMYL est un produit radiopharmaceutique composé de flutémétamol (^{18}F), indiqué pour estimer la densité de plaques β-amyloïdes par tomographie à émission de positons (TEP), chez les patients adultes ayant une déficience cognitive et qui sont en cours d'évaluation pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de déclin cognitif. Un résultat négatif à l'examen TEP avec flutémétamol (^{18}F) reflète une densité très faible voire nulle de plaques amyloïdes, ce qui est incompatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer, au moment de la réalisation de l'examen. Un examen positif ne permet pas d'établir isolément un diagnostic puisque des plaques amyloïdes peuvent être présentes dans la substance grise de patients âgés asymptomatiques et de patients atteints d'autres démences neurodégénératives (démence à corps de Lewy, maladie de Parkinson).

03 INDICATION DIAGNOSTIQUE

« 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 et pour d'autres causes de déficience cognitive. VIZAMYL doit être utilisé en complément à l'évaluation clinique.

Un résultat négatif de l'examen TEP indique une densité très faible à nulle de plaques amyloïdes, ce qui n'est pas compatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour les limites dans l'interprétation des résultats positifs de l'examen TEP, se référer aux rubriques 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du Résumé des Caractéristiques du Produit. »

04 POSOLOGIE

« Adultes
L'activité recommandée pour un adulte est de 185 MBq de flutémétamol (^{18}F) administrés par voie intraveineuse (en bolus de 40 secondes environ). Le volume de l'injection ne doit pas être inférieur à 1 mL et ne doit pas excéder 10 mL.

Populations particulières
Aucune étude étendue de détermination et d'ajustement de la dose chez des populations normales et particulières n'a été effectuée avec ce médicament. La pharmacocinétique du flutémétamol (^{18}F) chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est recommandée sur la base de l'âge.

Insuffisance rénale et hépatique
VIZAMYL n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique significative. Il convient d'évaluer attentivement l'activité à administrer car la dose effective reçue peut être plus élevée chez ces patients (voir la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de VIZAMYL dans la population pédiatrique. »

05 BESOIN MEDICAL

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[1]. 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[2].

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 dégénérescence neurofibrillaire n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer et a été trouvée dans presque toutes les atteintes dégénératives du cerveau, ainsi que chez des sujets âgés sains, néanmoins, leur densité et leur localisation anatomiques sont des paramètres importants dans la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer[3]. Les plaques β-amyloïdes peuvent être classées en 2 groupes : « diffuses » et « neuritiques » (ou « séniles »).
La maladie d'Alzheimer commence bien avant le stade démentiel par l'apparition de troubles cognitifs diversement associés et éventuellement de troubles du comportement ou de la personnalité. L'évolution se fait sur plusieurs années avec l'apparition d'une dépendance progressive avec retentissement sur les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, alimentation, déplacement) et sur l'entourage.

[1] Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. Eur J Epidemiol. 2013;28(6):493-502
[2] HAS. Recommandations de bonnes pratiques. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.
[3] Nelson PT, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 362-81

Dans plus de 95% des cas, les patients sont touchés par la forme tardive ou « sporadique » de la maladie d'Alzheimer, qui survient généralement après 65 ans[4] et qui se manifeste principalement par un syndrome amnésique, inaugural et prédominant. Dans 2 à 5% des cas, il s'agit d'une forme à début précoce de la maladie d'Alzheimer, débutant avant 65 ans. Cette forme présente une forte composante héréditaire (10% versus moins de 2% pour les formes à début tardif)[5].

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. A la phase d'état de déclin cognitif, le diagnostic étiologique se fonde essentiellement sur la clinique et repose sur l'anamnèse et l'évaluation des fonctions cognitives. Dans les formes atypiques, des examens paracliniques peuvent être proposés par les équipes spécialisées. Ils comprennent le dosage de biomarqueurs dans le LCR (protéines Aβ1-42, protéines Tau totales et protéines Tau phosphorylées) ainsi que l'imagerie, fonctionnelle ou non (scanner, IRM, TEMP, TEP).

En 2014, un consensus d'expert a proposé une actualisation des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (IWG-2) intégrant la mise en évidence de biomarqueurs ou d'une fixation β-amyloïde parmi les autres critères[6].

L'intérêt d'un nouvel outil diagnostique de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences est à mettre en perspective avec les modalités thérapeutiques disponibles, médicamenteuses ou non, actuellement très limitées.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Techniques diagnostiques utilisant un médicament

Tomographie à émission de positons (TEP)
Les médicaments disposant d'une AMM pour l'imagerie TEP dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont :

NOM (DCI) *Laboratoire*	AMM	CPT* identique	Indication	Avis CT	SMR	Prise en charge
AMYVID (florbétapir,^{18}F) *Lilly*	14/01/2013 (centralisée)	Oui	Estimation de la densité des plaques séniles de β-amyloïde dans le cerveau de patients adultes en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer	18/12/2013	Insuffisant	Non
NEURACEQ (florbétapène,^{18}F) *Piramal*	20/02/2014 (centralisée)	Oui	Idem	Remboursement non sollicité		Non

*classe pharmaco-thérapeutique

Scintigraphie
L'ioflupane (^{123}I) (DATSCAN) possède une AMM dans la scintigraphie cérébrale pour le diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer.

[4] Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. Lancet Neurol 2016; 15: 455-532
[5] Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet 1999; 65: 664-70
[6] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):614-29.

06.2 Autres technologies de santé

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.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- **les autres médicaments disposant d'une AMM dans l'imagerie TEP (AMYVID et NEURACEQ) mais non pris en charge à ce jour,**
- **le dosage des biomarqueurs du LCR (protéines TAU totales et phosphorylées ainsi que le peptide Aβ42).**

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge
Royaume-Uni	Utilisation des radiotraceurs de la plaque amyloïde non recommandé par le NHS
Allemagne	Inclus dans le budget hospitalier
Espagne	Remboursement depuis juin 2015
Etats-Unis	Remboursement par Medicare pour les patients inclus dans des essais de « Coverage with Evidence Development »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- les études de phases III, ouvertes, GE067-007[7], GE067-026 (extension de l'étude GE067-007) et GE067-015 ayant évalué les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol,
- l'étude GE067-021 visant à valider le programme de formation électronique développé dans le but de standardiser l'estimation de la densité de plaques amyloïdes à partir des images TEP-flutémétamol,
- l'étude longitudinale GE067-005 visant à déterminer la relation entre la mise en évidence des dépôts amyloïdes par TEP-flutémétamol et les changements de statut diagnostique au cours des 36 mois suivant l'imagerie chez des patients atteints d'un trouble cognitif léger de type amnésique (aMCI),
- une revue de la littérature, dont les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis en raison de l'absence de méthodologie clairement explicitée.

[7] Curtis C et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. JAMA Neurol 2015; 72: 287-94

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes cliniques des performances diagnostiques

Etude chez des sujets ≥ 55 ans, GE067-0077

Type d'étude	**Phase III,** simple aveugle (lecture en aveugle de toute information clinique).
Objectif	Évaluer les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol pour la détection de la densité des plaques amyloïdes neuritiques.
Critères d'inclusion et de non inclusion	• **Principaux critères d'inclusion :** sujets ≥ 55 ans, ayant une espérance de vie attendue ≤ 1 an et ayant consenti à une autopsie. • **Principaux critères de non inclusion :** anomalies cérébrales structurelles, connues ou suspectées, pouvant interférer avec l'interprétation de l'imagerie (AVC, tumeur…).
Diagnostics étudiés	• **Imagerie TEP-flutémétanol** : **tous les sujets ont reçu une injection unique de flutémétamol (^{18}F)** d'activité ≥ 185 MBq. Les images étaient évaluées en aveugle, après randomisation, par 5 lecteurs indépendants ayant une expérience d'au moins trois ans en neuro-imagerie et ayant reçu une formation pour la lecture des images TEP-flutémétamol. Afin d'évaluer la reproductibilité intra-lecteurs, 10% des images ont été dupliquées et mélangées aux autres images. Une image positive (anormale) était définie par une fixation élevée du traceur dans au moins l'une des cinq régions corticales analysées. L'interprétation visuelle en aveugle devait être commune à au moins 3 des 5 lecteurs pour être considérée comme l'interprétation majoritaire. • Les cerveaux des patients décédés en cours d'étude ont été autopsiés : - **Histopathologie** : l'estimation de la charge amyloïde était réalisée à partir de sections de tissu provenant de huit régions cérébrales prédéfinies colorées au nitrate d'argent (Bielschowsky Silver Stain). La moyenne du nombre de plaques amyloïdes était calculée pour chaque section de tissu, permettant d'obtenir la densité de plaques par région anatomique. Chaque cerveau était ensuite classé comme étant positif ou négatif en utilisant l'algorithme du CERAD* modifié (cut-off = 1,5) : si la densité de plaques était jugée modérée ou fréquente dans au moins une des huit régions, le cerveau était classé comme étant positif pour la charge amyloïde. - **Immunohistochimie** : une estimation de la charge amyloïde basée sur l'utilisation de l'anticorps anti-amyloïde 4G8 du peptide β-amyloïde était également prévue pour les 30 premiers cerveaux autopsiés. Score CERAD modifié avec comptage Nombre moyen par région / Score CERAD semi-quantitatif par région <1 / 0 (absence) 1 – 5 / 1 (éparse) 6 – 19 / 2 (modérée) 20+ / 3 (fréquente) Une stratification des sujets a été réalisée sur la base de leurs antécédents cliniques : Alzheimer, autres démences, MCI, perte de mémoire ou absence de déficit cognitif.
Critère de jugement principal	**Sensibilité** de la détection des plaques fibrillaires β-amyloïdes par lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol sans le support d'images anatomiques en scanner.
Principaux critères de jugement secondaires	• Spécificité de la détection des plaques fibrillaires β-amyloïdes par lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol sans le support d'images anatomiques en scanner • Corrélation entre la fixation globale et régionale en TEP-flutémétamol par le SUVR (standard uptake value ratio) et l'estimation de la charge amyloïde post-mortem.
Nombre de sujets nécessaires	Pour l'analyse de sensibilité, un échantillon de 31 sujets ayant une histopathologie positive à l'autopsie a été jugé nécessaire pour obtenir une borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ > 70% en prenant l'hypothèse d'une sensibilité attendue > 92%.

Plan d'analyse statistique	• **Populations d'analyse** : - Intention de traiter modifiée (mITT) : sujets ayant une imagerie TEP-flutémétamol exploitable - Autopsie : sujets avec résultats d'autopsie disponibles. • **Critère de jugement principal** : la sensibilité de l'imagerie TEP-flutémétamol était considérée comme satisfaisante si la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ était supérieure à 70% pour au moins 3 des 5 lecteurs.

*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease

Résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques des sujets de l'étude GE067-007 à l'inclusion

	Total (N = 180)	mITT (N = 176)	Autopsie (N = 68)
Age en années			
Moyenne [ET]	79,9 [9,6]	80,0 [9,6]	80,8 [8,2]
Sexe, n (%)			
Homme	77 (43)	75 (43)	33 (49)
Femme	103 (57)	101 (57)	35 (51)
MMSE (Mini-Mental State Examination)			
Moyenne [ET]	8,5 [10,4]	8,5 [10,5]	9,8 [10,5]
Diagnostic clinique, n (%)*			
Maladie d'Alzheimer	87 (48)	84 (48)	30 (44)
Autres démences	48 (27)	47 (25)	17 (25)
Parkinson avec démence	1	1	1
Démence frontotemporale	2	2	1
Démence à Corps de Lewy	4	4	1
Démence vasculaire	1	1	1
Hydrocéphalie à pression normale	2	2	2
Non spécifié	38	37	11
Troubles cognitifs légers (MCI)	0	0	0
Sans antécédent de MCI	44 (24)	44 (25)	21 (31)
Perte de mémoire (non spécifié)	1	1	0

* Diagnostic clinique établi d'après l'historique des antécédents médicaux

Au total, 180 patients ont eu une imagerie TEP-flutémétamol : 176 dont les résultats ont pu être interprétés en aveugle et 69 décédés au cours de l'étude dont 68 ont pu être évalués en histopathologie. Parmi eux, 43 (63%) ont présenté une charge amyloïde anormale et 25 (37%) une charge normale à l'autopsie.

Tableau 2 : Résultats de l'étude GE067-007 (population « autopsie », N = 68)

	Sensibilité (sans support d'images anatomiques)	Spécificité (sans support d'images anatomiques)	Valeurs prédictives empiriques Positive (VPP)	Valeurs prédictives empiriques Négative (VPN)
Moyenne [$IC_{95\%}$]				
Lecteur 1	**81% [67 ; 92]**	**88% [69 ; 98]**	92% [79 ; 98]	73% [54 ; 88]
Lecteur 2	**88% [74 ; 96]**	**92% [74 ; 99]**	95% [83 ; 99]	82% [63 ; 94]
Lecteur 3	**93% [81 ; 99]**	**44% [24 ; 65]**	74% [60 ; 85]	79% [49 ; 95]
Lecteur 4	**93% [81 ; 99]**	**80% [59 ; 93]**	89% [75 ; 96]	87% [66 ; 97]
Lecteur 5	**88% [75 ; 96]**	**92% [74 ; 99]**	95% [83 ; 99]	82% [63 ; 94]
Médiane [$IC_{95\%}$]	**88% [75 ; 96]**	**88% [69 ; 98]**	92% [79 ; 98]	82% [63 ; 94]

La sensibilité de la détection des plaques fibrillaires β-amyloïdes par lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol sans le support d'images anatomiques a été comprise entre 81 et 93% selon les lecteurs avec une borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ > 70% pour plus de 3 lecteurs.

Les paramètres diagnostiques de la TEP-flutémétamol ont été :
- Sensibilité sans support d'images anatomiques = 88%,
- Spécificité sans support d'images anatomiques = 88%,
- VPP = 92% et VPN = 82%.

Avec une corrélation inter-lecteurs (concordance pour l'ensemble des lecteurs) dans 75% des cas. L'analyse SUVR a montré une bonne concordance avec les résultats d'immunohistochimie[8].

Etude de relecture, GE067-026 (extension de l'étude GE067-007)

A la demande de l'EMA, une étude analysant les données de l'ensemble des patients inclus dans l'étude GE067-007 pour lesquels les résultats d'autopsie étaient disponibles a été réalisée.

Type d'étude	**Extension de l'étude GE067-007, ouverte,** avec lecture en aveugle.
Objectif	Évaluer les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol (avec support possible d'images anatomiques en scanner) pour la détection de la densité des plaques amyloïdes.
Méthode	Les images étaient évaluées en aveugle par 5 nouveaux lecteurs formés à la lecture des images TEP-flutémétamol par un programme électronique de formation. Le recours au support d'images anatomiques en scanner était laissé à la discrétion des lecteurs. Comme pour l'étude GE067-007, le diagnostic de référence était le diagnostic post-mortem réalisé à l'autopsie par histopathologie ou immunohistochimie.
Critères de jugement	• **Principal** : sensibilité et spécificité (co-critère) de la détection des plaques fibrillaires β-amyloïdes par lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol avec le support d'images anatomiques en scanner. • **Secondaires** : corrélation inter-lecteur et reproductibilité intra-lecteur.
Plan d'analyse statistique	L'analyse principale a été réalisée sur la base de la majorité des interprétations (interprétation d'au moins 3 des 5 lecteurs). La sensibilité et la spécificité étaient considérées comme satisfaisantes si la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ était supérieure à 75% et 60% respectivement.

Résultats :

L'étude de relecture a inclus 38 sujets supplémentaires ayant fait l'objet d'une autopsie du cerveau, portant la population d'analyse à 106 sujets.

Tableau 3 : Résultats de l'étude GE067-026 (population « autopsie », N = 106)

	Sensibilité (avec support d'images anatomiques)	Spécificité (avec support d'images anatomiques)	Valeurs prédictives empiriques VPP	Valeurs prédictives empiriques VPN
Moyenne [$IC_{95\%}$]				
Lecteur 1	96% [89 ; 99]	83% [65 ; 94]	94% [86 ; 98]	89% [72 ; 98]
Lecteur 2	90% [80 ; 95]	90% [74 ; 98]	96% [88 ; 99]	77% [60 ; 90]
Lecteur 3	88% [79 ; 94]	93% [78 ; 99]	97% [90 ; 100]	76% [59 ; 88]
Lecteur 4	88% [79 ; 94]	83% [65 ; 94]	93% [85 ; 98]	74% [56 ; 87]
Lecteur 5	95% [87 ; 99]	87% [69 ; 96]	95% [87 ; 99]	87% [69 ; 96]
Majorité de lecture [$IC_{95\%}$]	**91% [82 ; 96]**	**90% [74 ; 98]**	96% [88 ; 99]	79% [62 ; 91]

La sensibilité de détection des plaques β-amyloïdes a été de 91%, $IC_{95\%}$ = [82 ; 96] et la spécificité de 90%, $IC_{95\%}$ = [74 ; 98] sur la base de la majorité des interprétations (concordance d'interprétation pour au moins 3 des 5 lecteurs). Pour l'ensemble des lecteurs, la corrélation inter-lecteur a été de 85% et la reproductibilité intra-lecteur a été de 100%.

[8] EMA. European Public Assessment Report (EPAR). 26 juin 2014. Disponible en ligne sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002557/WC500172953.pdf

Etude chez des patients atteints de trouble cognitif léger, GE067-005

Type d'étude	**Phase III,** simple aveugle (lecture en aveugle de toute information clinique).
Objectif	Évaluer l'intérêt de l'imagerie TEP-flutémétamol pour pronostiquer la maladie d'Alzheimer chez des sujets atteints de trouble cognitif léger de type amnésique (aMCI).
Critères d'inclusion et de non inclusion	• **Principaux critères d'inclusion :** sujets ≥ 55 ans, ayant un trouble cognitif léger de type amnésique (aMCI) et un score 24 ≤ MMSE ≤ 30. • **Principaux critères de non inclusion :** autres maladies, notamment neurologiques ou psychiatriques, pouvant interférer avec l'étude (Parkinson, Huntington, schizophrénie…).
Diagnostic étudié	Chaque sujet avait un examen par **imagerie TEP-flutémétanol après une injection unique de flutémétamol (^{18}F)** d'activité = 185 MBq. Les images étaient évaluées en aveugle par 5 lecteurs indépendants formés à la lecture des images TEP-flutémétamol.
Principaux critères de jugements	• **Principal** : comparaison du temps jusqu'à conversion en maladie d'Alzheimer chez les patients ayant une imagerie TEP-flutémétamol considérée positive ou négative. • **Secondaire** : nombre de sujets ayant évolué vers une maladie d'Alzheimer.
Plan d'analyse statistique	• **Population d'analyse** : la population d'analyse était composée des sujets ayant un diagnostic initial et une imagerie TEP-flutémétamol évaluée par au moins un des 5 lecteurs. • **Critère de jugement principal** : le temps jusqu'à conversion en maladie d'Alzheimer était déterminé grâce à un modèle de Cox permettant d'estimer le hazard ratio. Le critère principal d'efficacité était considéré comme atteint si p<0,05 pour au moins 3 des 5 lecteurs.

Résultats :

Au total, 232 patients cliniquement diagnostiqués avec un trouble cognitif léger de type amnésique (aMCI) ont subi un examen TEP initial avec le flutémétamol et ont été suivis pendant, au plus, 36 mois. Parmi eux, 224 ont eu au moins une visite post-examen TEP-flutémétamol par un comité indépendant et ont été inclus dans l'analyse : 97 ayant une imagerie TEP-flutémétamol positive et 127 ayant une imagerie négative.
Après un suivi de 36 mois, une maladie d'Alzheimer a été cliniquement diagnostiquée chez 52 (54%) patients qui avaient un examen TEP positif et chez 29 (23%) patients qui avaient un examen négatif.
Le critère de jugement principal a été atteint avec des hazard ratio compris entre 1,962 et 3,418 selon les lecteurs (p<0,05 pour les 5 lecteurs) et une médiane de 2,580.
A 36 mois, la sensibilité de l'imagerie TEP-flutémétamol pour la prédiction de la conversion d'un trouble cognitif léger de type amnésique vers une maladie d'Alzheimer a été de 64%, $IC_{95\%}$ = [54 ; 75] et la spécificité de 69%, $IC_{95\%}$ = [60 ; 76]. Sur la base de la majorité des interprétations des images, les rapports de probabilité positif et négatif ont été respectivement de 2,04 et de 0,52.

Etude chez des sujets sains < 40 ans, GE067-015

Type d'étude	**Phase III,** simple aveugle (lecture en aveugle de toute information clinique).
Objectif	Évaluer les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol pour exclure la présence de plaques amyloïdes dans une population de jeunes volontaires sains.
Critères d'inclusion et de non inclusion	• **Principaux critères d'inclusion :** - Volontaires sains, âgés de 18 à 40 ans - Absence de déficience cognitive connue - MMSE ≥ 28 et fonctions cognitives considérées comme normale par l'investigateurs - IRM cérébrale normale - Absence de retard mental. • **Principaux critères de non inclusion :** - Antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer - Alcoolisme ou usage abusif de drogues dans les 2 ans précédents - Antécédents de traumatisme crânien avec perte de connaissance - Toute affection pouvant être associée à une pathologie cérébrale selon l'investigateur.
Diagnostic étudié	Chaque sujet avait un examen par **imagerie TEP-flutémétanol après une injection unique de flutémétamol (^{18}F)** d'activité = 185 MBq. Les images étaient évaluées en aveugle, après randomisation avec un nombre équivalent d'images provenant de l'étude GE067-005 (patients avec un déficit cognitif léger amnésique), par 5 lecteurs formés à la lecture des images TEP-flutémétamol.
Critères de jugements	• **Principal** : spécificité pour exclure la présence de dépôts amyloïdes par lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol. • **Secondaires** : corrélation inter-lecteur et reproductibilité intra-lecteur.
Plan d'analyse statistique	L'ensemble des patients de l'étude étaient considérés comme n'ayant pas de dépôts amyloïdes. La spécificité était considérée comme satisfaisante si la borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ était supérieure à 80% pour au moins 3 des 5 lecteurs.

Résultats :

Au total, 181 volontaires sains âgés de 18 à 40 ans ont eu une imagerie TEP-flutémétamol qui a pu être interprétée en aveugle.

Tableau 4 : Résultats de l'étude GE067-015

	Spécificité (avec support d'images anatomiques)
Moyenne [$IC_{95\%}$]	
Lecteur 1	100% [98 ; 100]
Lecteur 2	68% [61 ; 75]
Lecteur 3	99% [97 ; 100]
Lecteur 4	99% [97 ; 100]
Lecteur 5	99% [96 ; 100]
Médiane [$IC_{95\%}$]	99% [68 ; 100]
Majorité de lecture [$IC_{95\%}$]	99% [97 ; 100]

La spécificité de la lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol pour exclure la présence de dépôts amyloïdes a été comprise entre 68 et 100% selon les lecteurs avec une borne inférieure de l'$IC_{95\%}$ > 80% pour plus de 3 lecteurs. En excluant le lecteur 2, la corrélation inter-lecteur a été >99 % et la reproductibilité intra-lecteurs a été de 100 %.

8.1.2 Etude de validation du programme de formation à la lecture des images

Etude GE067-021

Type d'étude	**Validation du programme de formation électronique** de lecture des images TEP-flutémétamol, basée sur des images issues de précédentes études cliniques (AZL103, AZL201, GE067-005,-007,-009,-010,-011,-014,-015).
Objectif	Évaluer l'efficacité du programme électronique de formation à l'interprétation des images TEP-flutémétamol.
Méthode	Les images étaient réévaluées en aveugle par 5 nouveaux lecteurs (3 médecins nucléaires et 2 radiologues) formés à la lecture des images TEP-flutémétamol par le programme électronique de formation.
Critères de jugement principaux	Sensibilité et spécificité de la détection des plaques fibrillaires β-amyloïdes par lecture en aveugle des images TEP-flutémétamol.
Plan d'analyse statistique	De nombreuses analyses ont été réalisées, dans différents sous-groupes de population, en utilisant différentes méthodes statistiques et différentes références. Seuls seront détaillés les résultats de l'analyse réalisée à partir de la lecture, sans support d'images anatomiques en scanner, des images des sujets ayant participés à l'étude GE067-007 et ayant un diagnostic histologique établit après autopsie (définit comme la « population 3 » et considérée comme la plus pertinente par l'EMA).

Résultats :

Tableau 5 : Résultats de l'étude GE067-021 (population 3, N = 68)

	Sensibilité (avec support d'images anatomiques)	Spécificité (avec support d'images anatomiques)	Valeurs prédictives empiriques VPP	Valeurs prédictives empiriques VPN
Moyenne [$IC_{95\%}$]				
Lecteur 1	94% [84 ; 99]	79% [68 ; 87]	78% [66 ; 87]	97% [90 ; 100]
Lecteur 2	92% [81 ; 98]	81% [71 ; 89]	78% [66 ; 88]	95% [87 ; 99]
Lecteur 3	90% [79 ; 97]	93% [85 ; 97]	90% [79 ; 97]	94% [87 ; 98]
Lecteur 4	94% [84 ; 99]	77% [67 ; 86]	75% [63 ; 85]	99% [92 ; 100]
Lecteur 5	84% [71 ; 93]	96% [90 ; 99]	88% [76 ; 96]	92% [84 ; 97]
Majorité de lecture [$IC_{95\%}$]	94% [84 ; 99]	94% [87 ; 98]	91% [79 ; 97]	96% [90 ; 99]

Les résultats de cette analyse ont été comparables à ceux de l'étude GE067-007, réalisée avec une formation personnelle des lecteurs. Aucune différence significative n'a été observée entre les résultats obtenus avec et sans l'imagerie anatomique pour l'ensemble des lecteurs.

08.2 Tolérance

Données issues des études cliniques

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

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

Tableau 6 : Evénements indésirables observés avec une fréquence ≥ 1%, (N = 831)

Evénement indésirable	N (%)
Rougeurs	17 (2)
Hypertension artérielle	11 (1)
Céphalées	11 (1)
Vomissements	8 (1)
Nausées	8 (1)

Données issues du RCP

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, notamment :

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

Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues des PSUR (période du 01/05/2014 au 30/04/2016), correspondant à l'exposition cumulée de 6 337 sujets à VIZAMYL ou au médicament expérimental flutémétamol (^{18}F). Aucune modification substantielle du RCP ou du plan de gestion des risques (PGR) n'est intervenue à l'issue de l'analyse de ces données.

Plan de gestion des risques

Les risques importants identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) associé à l'AMM de VIZAMYL sont :

- risques importants : hypersensibilité et réactions anaphylactoïdes,
- risques potentiellement importants : erreur d'interprétation des images, développement de cancers et de maladies génétiques héréditaires dus à l'exposition aux rayonnements ionisants, utilisation hors-indication.

La mise en place d'un programme de formation des utilisateurs à la lecture des images, en accord avec les autorités nationales compétentes, a également été sollicité parmi les mesures additionnelles de minimisation du risque.

08.3 Résumé & discussion

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

Son évaluation repose essentiellement sur trois études de phase III :

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

L'étude pivot GE067-007, réalisée en ouvert, avec lecture des images en aveugle, a évalué les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol par rapport au diagnostic après autopsie, sur la base d'une analyse d'efficacité réalisée chez 68 patients âgés en moyenne de 80,8 ans, en fin de vie (espérance de vie inférieure à 1 an), dont le score MMSE moyen était d'environ 10. Parmi eux, 30 (44 %) avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer, 17 (25 %) d'autres types de démences et 21 (31 %) n'avaient aucun trouble cognitif ou démence. Les performances diagnostiques de l'imagerie TEP-flutémétamol versus le diagnostic de certitude par anatomopathologie établies dans cette étude ont été :
- sensibilité = 88% ($IC_{95\%}$ = [75 ; 96]), spécificité = 88% ($IC_{95\%}$ = [69 ; 98]) ;
- VPP = 92 % ($IC_{95\%}$ = [79 ; 98]), VPN = 82% ($IC_{95\%}$ = [63 ; 94]) ;
- concordance des interprétations pour l'ensemble des lecteurs = 75%.

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

L'étude support GE067-015, étude ouverte a évalué la spécificité de l'imagerie TEP-flutémétamol sur la base d'une analyse portant sur 181 volontaires sains, âgés de 18 à 40 ans, sans facteurs de risque de maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, la spécificité a été de 99 % ($IC_{95\%}$ = [68 ; 100]).

L'étude longitudinale GE067-005, a évalué l'intérêt de l'imagerie TEP-flutémétamol pour pronostiquer la maladie d'Alzheimer chez 232 sujets atteints de trouble cognitif léger de type amnésique. Après un suivi de 36 mois, une maladie d'Alzheimer a été cliniquement diagnostiquée chez 52 des 97 (54%) patients qui avaient un examen TEP positif et chez 29 des 127 (23%) patients qui avaient un examen négatif. La sensibilité de l'imagerie TEP-flutémétamol pour la prédiction de la conversion d'un trouble cognitif léger de type amnésique vers une maladie d'Alzheimer a été de 64%, $IC_{95\%}$ = [54 ; 75] et la spécificité de 69%, $IC_{95\%}$ = [60 ; 76].

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

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

Dans le cadre de son développement clinique, 831 sujets ont été exposés à VIZAMYL. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rougeurs (2%), hypertension (1%), maux de tête (1%), vomissements (1%) et nausées (1%). Aucun décès considéré comme lié au flutémétamol n'a été signalé.
Au vu des données disponibles, les principaux risques devant faire l'objet d'une attention particulière lors de l'utilisation de VIZAMYL sont : le risque d'hypersensibilité, les risques inhérents à l'exposition à un radiopharmaceutique et les risques liés à la présence d'alcool et de sodium.

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

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

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

08.4 Programme d'études

Deux études de sécurité post-AMM non interventionnelles sont prévues dans le cadre du PGR :
- GE067-027 : étude de l'efficacité du programme de formation à la lecture des images,
- GE067-028 : étude des conditions réelles d'utilisation de VIZAMYL.

VIZAMYL est également intégré à l'étude AMYPAD (*Amyloid imaging to Prevent Alzheimer's Disease*) menée par l'EPAD (*European Prevention of Alzheimer's Disease*).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

L'objectif de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer est de gérer les symptômes de la maladie, d'améliorer la qualité de vie des patients, de retarder l'entrée en institution, de réduire la morbi-mortalité et d'épauler les aidants[2].

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'effectue dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire. A la phase d'état de déclin cognitif, le diagnostic étiologique se fonde essentiellement sur la clinique et repose sur l'anamnèse et l'évaluation des fonctions cognitives. Dans les formes atypiques, des examens paracliniques peuvent être proposés par les équipes spécialisées. Ils comprennent le dosage de biomarqueurs dans le LCR (protéines Aβ1-42, protéines Tau totales et protéines Tau phosphorylées) ainsi que l'imagerie, fonctionnelle ou non (scanner, IRM, TEMP, TEP).

En 2014, un consensus d'expert a proposé une actualisation des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (IWG-2) intégrant la mise en évidence de biomarqueurs ou d'une fixation β-amyloïde parmi les autres critères[6].

- **Place de VIZAMYL dans la stratégie diagnostique :**

Dans la mesure où :

- L'imagerie TEP-flutémétamol (^{18}F) ne peut en aucun cas affirmer seule un diagnostic qui doit être posé au regard des données cliniques, neuropsychologiques et de l'imagerie morphologique voire fonctionnelle. Son intérêt par rapport à ces outils diagnostics, en particuliers dans les situations de diagnostic différentiel difficile (formes atypiques avec examens paracliniques discordants) n'a pas été démontré.

- Des plaques séniles β-amyloïde 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.

- L'imagerie TEP-flutémétamol (^{18}F) ne permet pas de prédire l'évolutivité vers une maladie d'Alzheimer des patients souffrant de troubles cognitifs légers.

- La charge amyloïde mise en évidence par imagerie TEP-flutémétamol (^{18}F) n'est pas corrélée à la gravité ou l'évolutivité de la maladie d'Alzheimer.

La Commission estime que l'imagerie TEP après administration de VIZAMYL (flutémétamol, ^{18}F) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

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

◗ Ces spécialités sont un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.

◗ Au vu des données disponibles et notamment des faibles performances diagnostiques en cas de troubles cognitifs légers, le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables de ces spécialités est insuffisant pour contribuer à la stratégie diagnostique d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence.

◗ Il existe des alternatives diagnostiques, notamment le dosage de biomarqueurs dans le LCR (protéines Aβ1-42, protéines Tau totales et protéines Tau phosphorylées).

◗ La Commission estime que l'imagerie TEP après administration de VIZAMYL (flutémétamol, ^{18}F) n'a pas de place dans la stratégie diagnostique des patients adultes présentant une déficience cognitive, en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.

◗ Intérêt de santé publique :
Compte tenu de :
- la gravité de la maladie et de sa prévalence (environ 70 % des démences du sujet âgé),
- l'intérêt relatif à disposer d'un nouvel examen diagnostique de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences dans un contexte où les modalités thérapeutiques, médicamenteuses ou non, sont actuellement très limitées,
- l'absence d'intérêt démontré par rapport aux outils diagnostiques déjà disponibles, en particuliers dans les situations de diagnostic différentiel difficile (formes atypiques avec examens paracliniques discordants),
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,

VIZAMYL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence et en l'état actuel des données disponibles, la Commission considère que le service médical rendu par VIZAMYL afin d'estimer la densité des plaques séniles β-amyloïdes dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive, dans le cadre d'une imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP), en complément à l'évaluation clinique, est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de VIZAMYL sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles β-amyloïdes dans le

cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive, en complément à l'évaluation clinique et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.