

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****régadénoson**  
**RAPISCAN 400 µg,**  
**solution injectable**  
**Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023**

- Imagerie de perfusion myocardique
- Secteur : Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement de RAPISCAN (régadénoson) comme agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

La Commission souligne la nécessité que les actes associés à RAPISCAN (régadénoson) (tomographie par émission de positons [TEP] de perfusion myocardique et scanner coronaire de perfusion [TDM]) fassent l'objet d'une évaluation en vue de leurs prises en charge.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge diagnostic de l'ischémie myocardique par imagerie de perfusion avec stress pharmacologique chez des patients ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique, qui nécessite d'explorer les capacités d'adaptation de la circulation coronaire lors d'un effort, a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021 et des recommandations européennes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) publiées en 2019 sont également disponibles.

La première étape de prise en charge repose sur l'examen clinique, sur lequel le clinicien s'appuie pour calculer la probabilité pré-test (PPT) à l'aide de scores validés. Il s'agit d'estimer la probabilité d'être atteint d'une maladie coronarienne obstructive qui va ensuite conditionner la nature des investigations à mettre en œuvre le cas échéant.

Les recommandations de bonne pratique préconisent l'utilisation des examens non invasifs d'imagerie comme examen de première intention chez les patients ayant une PPT 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.

Chez les patients chez lesquels la coronaropathie ne peut être exclue par l'évaluation clinique seule, les tests diagnostiques non invasifs (coroscaner ou examens d'imagerie fonctionnelle non invasifs) sont recommandés en première intention alors que l'épreuve d'effort est plutôt préconisée en seconde intention lorsque les autres méthodes d'imagerie non invasives ou invasives ne sont pas disponibles :

- le coroscaner, par sa capacité d'exclusion de la maladie, est l'examen à privilégier en cas de PPT de cardiopathie ischémique faible ou intermédiaire (< 15 %) chez des patients qui permettent une bonne acquisition d'image (absence de calcification, d'obésité, d'arythmie, etc.) et sans antécédent de cardiopathie ischémique ;
- les tests fonctionnels couplés à l'imagerie non invasive ont un intérêt dans la détection et la quantification de la cardiopathie ischémique ainsi que dans l'évaluation de la viabilité myocardique dans l'optique d'une revascularisation, ils sont donc à privilégier chez les patients avec une probabilité de cardiopathie ischémique intermédiaire (PPT entre 5 et 15 %) ou élevée (PPT > 15 %) pour guider une revascularisation myocardique ;
- la place de l'épreuve d'effort dans la stratégie diagnostique du syndrome coronarien chronique est différente selon les recommandations :
  - l'ESC ne la recommande pas en première intention mais comme un test alternatif pour confirmer ou infirmer une maladie coronaire lorsque les autres méthodes d'imagerie non invasives ou invasives ne sont pas disponibles ;
  - la Société Française de Cardiologie (SFC) la recommande en première ligne en précisant que son interprétation et son intérêt ne doivent pas se limiter à la seule étude de la repolarisation.

Pour les examens d'imagerie fonctionnelle de stress (échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP), l'ischémie myocardique peut être induite :

- par un test d'effort recommandé en 1<sup>ère</sup> intention lorsque le patient est capable de réaliser un effort optimal ou suffisant (ce test physiologique permet une meilleure évaluation de l'adaptation du cœur à l'effort) ;
- ou par un test de stimulation pharmacologique si l'effort n'est pas réalisable : à l'aide d'agent inotrope positif (dobutamine) ou de vasodilatateurs (dipyridamole, adénosine, régadénoson).

Il est à noter qu'en dehors de l'échocardiographie, le stress pharmacologique par dobutamine est très peu utilisé en pratique courante et les sociétés savantes nationales (Société Française de Radiologie [SFR], Société Française d'Imagerie Cardio-vasculaire [SFICV] et Société Française de Cardiologie [SFC]) préconisent l'utilisation préférentielle des agents vasodilatateurs pour les autres actes d'imagerie de perfusion myocardique.

### **Place du médicament**

RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine et de dipyridamole (bien que hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique)


pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication
<b>Indication(s) concernée(s)</b>	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.
<b>SMR</b>	<b>Faible</b> La Commission souligne la nécessité que les actes associés à RAPISCAN (régadénoson) (tomographie par émission de positons [TEP] de perfusion myocardique et scanner coronaire de perfusion [TDM]) fassent l'objet d'une évaluation en vue de leurs prises en charge.
<b>ASMR</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la nature exploratoire des données fournies qui suggèrent des performances diagnostiques similaires entre le régadénoson et l'adénosine, mais qui ne permettent pas de conclure sur l'intérêt diagnostique du régadénoson ;</li> <li>– de l'absence de données de supériorité de l'efficacité du régadénoson par rapport à l'adénosine ou au dipyridamole ;</li> <li>– d'un profil de tolérance acceptable du régadénoson avec toutefois la survenue potentielle d'effets indésirables graves notamment de type cardiovasculaire ;</li> <li>– du besoin médical partiellement couvert par l'adénosine et le dipyridamole, même si utilisés hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique ;</li> </ul> la Commission de la Transparence considère que RAPISCAN (régadénoson) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de l'ischémie myocardique par imagerie de perfusion avec stress pharmacologique chez des patients ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate.
<b>ISP</b>	RAPISCAN (régadénoson) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine et de dipyridamole (bien que hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.
<b>Population cible</b>	La population cible de RAPISCAN (régadénoson) ne peut être quantifiée.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
<b>2. Indications</b>	<b>7</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>7</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>7</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>10</b>
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>13</b>
<b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>13</b>
<b>8. Analyse des données disponibles</b>	<b>14</b>
8.1 Efficacité	16
8.2 Qualité de vie	20
8.3 Tolérance	20
8.4 Résumé & discussion	22
<b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>26</b>
<b>10. Conclusions de la Commission</b>	<b>27</b>
10.1 Service Médical Rendu	27
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	28
10.3 Population cible	29
<b>11. Autres recommandations de la Commission</b>	<b>29</b>
<b>12. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>29</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Janvier 2023

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate. »

RAPISCAN (régadénoson) est un vasodilatateur sélectif des récepteurs A<sub>2A</sub> de l'adénosine présents sur la paroi des vaisseaux sanguins du cœur, utilisé comme agent de stress pharmacologique dans les actes d'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

Le 13 décembre 2021, RAPISCAN (régadénoson) a obtenu une AMM par procédure centralisée dans cette nouvelle indication thérapeutique qui vient modifier la première indication évaluée par la Commission de Transparence en 2013.

Pour rappel, dans son avis du 20 novembre 2013<sup>1</sup>, la Commission de la Transparence avait évalué RAPISCAN (régadénoson) dans l'indication initiale « vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pendant la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate » et avait considéré que le service médical rendu (SMR) était faible dans cette indication et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V).

**La modification de l'AMM étend donc l'indication de RAPISCAN (régadénoson) à toutes les imageries de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate, et non plus uniquement à la scintigraphie de perfusion myocardique.**

Dans cette extension d'indication, l'administration de RAPISCAN (régadénoson) est associée aux actes suivants :

- IRM fonctionnelle du cœur avec épreuve pharmacologique de stress (code CCAM : DZQM008) : cet acte a été évalué par le service évaluation des actes professionnels de la HAS qui a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable, comme mentionné dans le rapport d'évaluation sur toutes les techniques d'imagerie non invasives des coronaropathies chroniques stables<sup>2</sup> publié en 2016 ;
- tomographie par émission de positons (TEP) avec stress pharmacologique : cet acte non encore inscrit à la CCAM est en cours d'évaluation par le service évaluation des actes professionnels de la HAS ;
- scanner coronaire de perfusion avec stress pharmacologique : cet acte n'est actuellement pas inscrit à la CCAM et donc non pris en charge par la solidarité nationale.

Par ailleurs, dans son avis du 24 juin 2020<sup>3</sup>, la Commission de la Transparence avait évalué RAPISCAN (régadénoson) dans son autre indication « vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pour mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues » et avait considéré que le SMR était faible dans cette indication et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V).

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RAPISCAN (régadénoson) en date du 20 novembre 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif)

<sup>2</sup> HAS. Évaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des coronaropathies chroniques stables. Novembre 2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport\\_imagerie\\_cardiaque.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport_imagerie_cardiaque.pdf)

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RAPISCAN (régadénoson) en date du 24 juin 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191487/fr/rapiscan-regadenoson](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191487/fr/rapiscan-regadenoson)

## 2. Indications

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

**RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pour :**

- **l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.**
- la mesure de la fraction du flux de réserve (FFR) de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive, quand des mesures répétées de la FFR ne sont pas prévues (voir rubriques 4.2 et 5.1[du RCP]). »

## 3. Posologie

« La dose recommandée est de 400 microgrammes de régadénoson (5 ml) en une injection unique administrée dans une veine périphérique ; aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel n'est nécessaire.

Les patients doivent éviter d'absorber tout produit contenant des méthylxanthines (caféine, p. ex.), ainsi que tout médicament contenant de la théophylline pendant au moins 12 heures avant l'administration de RAPISCAN (voir rubrique 4.5 [du RCP]).

Dans la mesure du possible, l'utilisation de dipyridamole devra être suspendue pendant au moins deux jours avant l'administration de RAPISCAN (voir rubrique 4.5 [du RCP]). »

## 4. Besoin médical

La « maladie coronarienne stable », appelée désormais le « syndrome coronarien chronique (SCC) » est la manifestation clinique au long cours d'une cardiopathie ischémique, conséquence d'un processus dynamique d'athérosclérose et d'altération de la fonction artérielle (sténose fixe ou dynamique des artères coronaires épicaudiques ; dysfonction microvasculaire ; spasme coronaire épicaudique focal ou diffus – ces mécanismes peuvent coexister chez le même patient et changer au cours du temps). Cette maladie chronique peut donc être ponctuée d'événements aigus<sup>4,5</sup>.

En 2019, 1 984 000 personnes ont été prises en charge pour un syndrome coronarien chronique, dont 30 % de femmes<sup>6</sup>. En France, il s'agit de la 4<sup>e</sup> affection de longue durée (ALD) la plus fréquente après le diabète, les affections malignes et les maladies psychiatriques, avec une prévalence qui augmente avec l'âge.

On distingue deux catégories de cardiopathie ischémique : syndrome coronarien aigu (SCA) et syndrome coronarien chronique (SCC).

Les SCC sont définis par les différentes phases évolutives de la coronaropathie, à l'exclusion des situations dans lesquelles une thrombose coronarienne aiguë domine la présentation clinique (c'est-à-dire SCA). Cela conduit à une variété de parcours de soins. Les patients chez qui un angor a été diagnostiqué sont considérés à très haut risque de récurrence d'événement cardiovasculaire.

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé. Syndrome coronarien chronique. Guide du parcours de soins 2021.

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> Assurance Maladie. Fiche pathologie « Personnes prises en charge pour maladie coronaire chronique en 2019 ». Mise à jour le 15/10/2021.

## Prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique, qui nécessite d'explorer les capacités d'adaptation de la circulation coronaire lors d'un effort, a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021<sup>4</sup>. Des recommandations européennes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) publiées en 2019<sup>5</sup> sont également disponibles. La séquence de prise en charge diagnostique du syndrome coronarien chronique débute 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 (PPT) 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 œuvre le cas échéant :

- chez les patients ayant une PPT 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 PTT 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 ayant une PTT intermédiaire, des tests diagnostiques peuvent être envisagés afin de confirmer le diagnostic et estimer le degré de la sténose après avoir évalué la probabilité clinique globale de cardiopathie ischémique en fonction des modifications de la PPT.

Les examens invasifs et non invasifs disponibles sont les suivants :

- les tests non invasifs pour le diagnostic de l'ischémie :
  - ECG d'effort ;
  - imagerie fonctionnelle de stress : échocardiographie, IRM cardiaque, tomographie par émission monophotonique (TEMP), tomographie par émission de positons (TEP) ;
- l'imagerie non invasive morphologique (évaluation de l'anatomie coronaire) : scanner coronaire (ou coroscanner) ;
- la coronarographie : imagerie invasive de l'évaluation de l'anatomie coronaire.

Pour les examens d'imagerie fonctionnelle de stress (échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP), l'ischémie myocardique peut être induite :

- par un test d'effort qui est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention lorsque le patient est capable de réaliser un effort optimal ou suffisant (ce test physiologique permet en effet une meilleure évaluation de l'adaptation du cœur à l'effort) ;
- ou par un test de stimulation pharmacologique si l'effort n'est pas réalisable : ceci à l'aide d'un agent inotrope positif (dobutamine) ou de vasodilatateurs (dipyridamole, adénosine, régadénoson).

Avant l'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson), seule la dobutamine était indiquée dans l'ensemble des examens d'imagerie de perfusion myocardique. À ce jour, l'adénosine et le dipyridamole n'ont l'AMM que dans la scintigraphie myocardique (TEMP). Or, en dehors de l'échocardiographie, le stress pharmacologique par dobutamine est très peu utilisé en pratique courante et les sociétés savantes nationales (Société Française de Radiologie [SFR], Société Française d'Imagerie Cardio-



vasculaire [SFICV] et Société Française de Cardiologie [SFC])<sup>7</sup> préconisent l'utilisation préférentielle des agents vasodilatateurs pour les autres actes d'imagerie de perfusion myocardique (hors AMM et hors prise en charge).

**Le besoin médical dans le diagnostic du syndrome coronarien chronique par les examens d'imagerie de perfusion myocardique chez les patients ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate est à ce jour partiellement couvert par la dobutamine (pour l'échocardiographie) et par les agents vasodilatateurs pour les autres examens d'imagerie (dipyridamole et adénosine utilisés hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de médicaments autorisés dans les différents types d'examen d'imagerie de perfusion myocardique qui soient efficaces, faciles à administrer et bien tolérés.**

---

<sup>7</sup> Le Ven F, Pontana F, Barone-Rochette G et al. Position paper on stress cardiac MRI in chronic coronary syndrome: Endorsed by the Société Française de Radiologie (SFR) the Société Française d'Imagerie Cardiovasculaire (SFICV) and the Société Française de Cardiologie (SFC). *Diagn Interv Imaging*. 2021 Jun;102(6):337-345.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RAPISCAN (régadénoson) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en tant qu'agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Adénosine</b>						
<b>ADENOSCAN</b> 30 mg/10 mL, solution pour perfusion (adénosine) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Non	ADENOSCAN intraveineux est un vasodilatateur coronarien destiné à être utilisé lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée.	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Agréé Coll.
<b>ADENOSINE ACCORD</b> 30 mg/10 mL, solution pour perfusion (adénosine) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS	Non	La solution d'adénosine pour perfusion intraveineuse (IV) est un vasodilatateur à utiliser conjointement à la scintigraphie myocardique de perfusion à l'aide d'un nucléide radioactif chez les patients qui ne peuvent pas faire assez d'exercice physique ou pour lesquels l'exercice physique n'est pas approprié.	27/06/2018 (inscription)	Faible	Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à leurs médicaments de référence.	Agréé Coll.
<b>Dipyridamole</b>						
<b>PERSANTINE</b> 10 mg/2mL, solution injectable, ampoule (dipyridamole)	Non	Explorations fonctionnelles cardiovasculaires : La détection d'une ischémie myocardique se fait idéalement par un test d'effort électrocardiographique accompagné ou non d'une scintigraphie myocardique. L'utilisation de Persantine Injectable est indiquée lorsqu'un test d'effort ne peut être	10/05/2006 (réévaluation)	Faible	NA	Agréé Coll.

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES		effectué ou n'est pas contributif (bloc de branche gauche).  Par ailleurs le test scintigraphique à la Persantine Injectable peut être éventuellement combiné à une épreuve d'effort selon différents protocoles afin d'optimiser la détection de l'ischémie.				
--	--	---	--	--	--	--

### Dobutamine

<b>DOBUTAMINE HIKMA</b> 250 mg/20ml, solution à diluer pour perfusion (dobutamine) LABORATOIRES DELBERT	Non	DOBUTAMINE HIKMA peut aussi être utilisé pour les tests de stress cardiaque comme alternative à l'exercice chez les patients pour lesquels l'exercice de routine ne peut pas être effectué de manière satisfaisante.	15/12/2021 (inscription)	Important	Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de dobutamine (DOBUTREX et ses génériques) déjà inscrites.	Agréé Coll.
<b>DOBUTAMINE PANPHARMA</b> 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion (dobutamine) PANPHARMA	Non	Utilisable en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, lorsque l'épreuve d'effort n'est pas réalisable ou est insuffisante.	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Agréé Coll.
<b>DOBUTAMINE SILCAR</b> 250 mg/20ml, solution à diluer pour perfusion (dobutamine) PANPHARMA	Non	Utilisable en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, lorsque l'épreuve d'effort n'est pas réalisable ou est insuffisante	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Agréé Coll.
<b>DOBUTAMINE VIATRIS</b> 250 mg/20ml, solution à diluer pour perfusion (dobutamine) VIATRIS SANTÉ	Non	Utilisable en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, lorsque l'épreuve d'effort n'est pas réalisable ou est insuffisante	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Agréé Coll.

\*classe pharmaco-thérapeutique

Il est à noter qu'à ce jour, parmi les CPP de RAPISCAN (régadénoson), seule la dobutamine a l'AMM en tant qu'agent de stress pharmacologique dans l'ensemble des examens d'imagerie de perfusion myocardique. Toutefois, en dehors de l'échocardiographie, le stress pharmacologique par dobutamine est très peu utilisé en pratique courante et les sociétés savantes nationales (Société Française de Radiologie [SFR], Société Française d'Imagerie Cardiovasculaire [SFICV] et Société Française de Cardiologie [SFC])<sup>8</sup> préconisent l'utilisation préférentielle des agents vasodilatateurs pour les autres actes d'imagerie de perfusion myocardique.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

L'ensemble des techniques d'imagerie cardiovasculaire (échographie, scintigraphie/TEP, scanner et IRM cardiaque) peuvent se réaliser sous stress provoqué par un effort physique ou par les agents pharmacologique cités ci-dessus. Lorsqu'un patient est capable de réaliser un effort optimal ou suffisant, l'épreuve d'effort physique est la référence permettant la meilleure évaluation de l'adaptation du cœur à l'effort.

Par ailleurs, d'autres techniques d'imagerie non invasives et invasives (échocardiographie, scanner coronaire, coronarographie...) peuvent également être utilisées, le choix d'une technique par rapport à l'autre se faisant sur la base des recommandations, du contexte clinique et de la probabilité pré-test de la pathologie préalablement évaluée.

### Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de RAPISCAN (régadénoson) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.**

<sup>8</sup> Le Ven F, Pontana F, Barone-Rochette G et al. Position paper on stress cardiac MRI in chronic coronary syndrome: Endorsed by the Société Française de Radiologie (SFR) the Société Française d'Imagerie Cardiovasculaire (SFICV) and the Société Française de Cardiologie (SFC). *Diagn Interv Imaging*. 2021 Jun;102(6):337-345.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Le régadénoson dispose d'une AMM aux Etats-Unis sous le nom de spécialité LEXISAN, avec un libellé d'indication superposable à l'AMM européenne : « *LEXISCAN is a pharmacologic stress agent indicated for radionuclide myocardial perfusion imaging (MPI) in patients unable to undergo adequate exercise stress* ».

### → Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	NA
Allemagne	Oui	NA
Pays-Bas	Oui	NA
Belgique	Non	NA
Espagne	Oui	(dossier d'évaluation de la nouvelle indication en cours)
Italie	Oui	NA

## 7. Rappel des précédentes évaluations

<b>Date de l'avis</b>	20 novembre 2013 (inscription)
<b>Indication</b>	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. RAPISCAN est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate. »
<b>SMR</b>	Le service médical rendu de RAPISCAN est faible.
<b>ASMR</b>	RAPISCAN en tant qu'agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez des patients atteints d'une coronaropathie ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	RAPISCAN constitue un nouvel agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez les patients ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate.

## 8. Analyse des données disponibles

Pour rappel, la demande d'inscription RAPISCAN (régadénoson)<sup>9</sup>, indiqué comme agent de stress pharmacologique pour la scintigraphie de perfusion myocardique, avait reposé sur deux études de phase III (CVT 5131 et CVT 5132), randomisées, multicentriques, en double aveugle *versus* comparateur actif (adénosine). Les conclusions de la Commission relatives à cet avis sont rappelées ci-après.

Les données fournies par le laboratoire pour la demande d'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) qui fait l'objet du présent avis concerne l'utilisation du régadénoson comme agent de stress pharmacologique dans les trois modalités d'imagerie de perfusion myocardique sous stress suivantes :

- **la tomographie par émission de positons (TEP) de perfusion myocardique** (il est à noter que même si cette modalité d'imagerie par scintigraphie pouvait être couverte par l'indication initiale de l'AMM de RAPISCAN (« scintigraphie de perfusion myocardique »), aucune donnée clinique relative à l'utilisation du régadénoson dans la TEP n'était disponible lors de la première évaluation par la Commission en 2013<sup>9</sup>) ;
- **l'IRM cardiaque de stress ;**
- **et le scanner coronaire de perfusion (ou TDM de perfusion).**

Cette demande d'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) repose sur :

- 4 études prospectives, monocentriques, non randomisées et en ouvert, issues d'une recherche bibliographique, réalisées chez des sujets sains ou chez des patients avec une sténose coronaire et pour lesquels une imagerie de perfusion myocardique a été réalisée. Ces études portaient sur des comparaisons intra-intra-individuelles après injection de régadénoson ou d'un autre agent pharmacologique de stress (dipyridamole ou adénosine) lors de différents types d'imagerie de perfusion myocardique. Il est à noter que les résultats de ces 4 études prospectives monocentriques sont présentés dans cet avis mais sont néanmoins à interpréter avec beaucoup de précaution compte tenu de leur méthodologie (en ouvert, non randomisées, sans hiérarchisation des critères d'évaluation, sans calcul du nombre de sujets nécessaires et avec une comparaison intra-patient) qui ne permet pas de conclure de façon robuste à l'efficacité du régadénoson :
  - **l'étude de Cullom et al. (2013)**<sup>10</sup> portait sur une comparaison intra-individuelle de l'effet vasodilatateur du régadénoson *versus* le dipyridamole lors d'une **TEP de perfusion myocardique** chez 32 sujets (dont 26 avaient un défaut de perfusion réversible déjà identifié lors d'un précédent examen TEP au <sup>82</sup>Rb réalisé avec le dipyridamole cliniquement indiqué et 6 avaient une probabilité pré-test < 5 % de coronaropathie) ;
  - **l'étude de DiBella et al. (2012)**<sup>11</sup> portait sur une comparaison intra-individuelle de l'hyperémie provoquée au décours d'une **IRM cardiaque de stress** avec le régadénoson *versus* l'adénosine (indication hors AMM de l'adénosine) chez 28 patients avec une large fourchette d'index de masse corporelle évaluée dans un cadre clinique ;
  - **l'étude Vasu et al. (2013)**<sup>12</sup> portait sur une comparaison intra-individuelle de l'efficacité relative du régadénoson, de l'adénosine (indication hors AMM de l'adénosine) et du

<sup>9</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RAPISCAN (régadénoson) en date du 20 novembre 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif)

<sup>10</sup> Cullom SJ, Case JA, Courter SA et al. Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: a comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole. J Nucl Cardiol. 2013 Feb;20(1):76-83.

<sup>11</sup> DiBella EV, Fluckiger JU, Chen L, et al. The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: a quantitative magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Aug;28(6):1435-44.

<sup>12</sup> Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2013 Sep 24;15(1):85.

dipyridamole (indication hors AMM du dipyridamole) en quantifiant la perfusion myocardique lors d'une **IRM cardiaque de stress** et de repos chez 50 jeunes volontaires sains de sexe masculin ;

- **l'étude de Thomas *et al.* (2017)<sup>13</sup>** portait sur une comparaison intra-individuelle de l'effet vasodilatateur du régadénoson par rapport à l'adénosine (indication hors AMM) sur les volumes et la fonction ventriculaire observés lors d'une **IRM cardiaque de stress** chez 25 sujets sains ;
- les **données d'un registre prospectif multicentrique espagnol** (Monmeneu Menadas *et al.* 2021<sup>14</sup>) dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la tolérance (risque de complications immédiates) de l'**IRM cardiaque de stress** utilisant le régadénoson ou l'adénosine (selon le choix de l'investigateur) chez 2 908 patients ;
- une **étude prospective de phase II**, multicentrique, ouverte, randomisée et croisée (étude 3606-CL-2001<sup>15</sup>) qui avait pour objectif d'établir la non-infériorité de l'imagerie par **TDM de perfusion** avec régadénoson par rapport à la scintigraphie (TEMP) avec régadénoson pour détecter la présence ou l'absence d'ischémie chez 110 patients avec coronaropathie suspectée ou connue adressés pour l'un de ces tests de diagnostic cliniquement indiqué. Il est à noter que cette étude n'a pas été réalisée comparativement à un autre agent pharmacologique de stress (il s'agit d'une comparaison de deux modalités d'imagerie de perfusion myocardique sous régadénoson) ; par conséquent, le schéma d'étude constitue une limite pour l'évaluation de l'efficacité du produit.

Par ailleurs, les données de 6 autres études ont été déposées par le laboratoire pour évaluer l'efficacité du produit, mais elles ne seront pas détaillées dans le présent avis compte tenu de leur méthodologie et de la nature exploratoire des résultats qui ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du régadénoson :

- dans le scanner coronaire de perfusion (ou TDM de perfusion) :
  - l'étude de Baxa *et al.* (2015), étude prospective non comparative ;
- dans la TEP de perfusion myocardique :
  - l'étude de Hsiao *et al.* (2013), étude prospective monocentrique non comparative ;
  - l'étude de Van Tosh *et al.* (2014), étude rétrospective monocentrique non comparative dans laquelle la dose de régadénoson utilisée n'est pas connue ;
- dans l'IRM cardiaque de stress :
  - l'étude de McGraw *et al.* (2016), étude prospective monocentrique non comparative ;
  - l'étude de Freed *et al.* (2013), étude prospective monocentrique non comparative ;
  - l'étude d'Abbasi *et al.* (2014), étude prospective monocentrique non comparative.

En ce qui concerne le profil de sécurité du régadénoson, le laboratoire a fourni des données de tolérance issues des études évaluant l'efficacité du produit et d'une revue bibliographique sur l'utilisation du régadénoson dans les différents types d'imagerie de perfusion myocardique (TEP, IRM et scanner coronaire de perfusion). Une synthèse de ces données est présentée dans le chapitre Tolérance.

<sup>13</sup> Thomas, D.M., Minor, M.R., Aden, J.K. et al. Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 96 (2017).

<sup>14</sup> Monmeneu Menadas JV, García Gonzalez MP et al. Safety and tolerability of regadenoson in comparison with adenosine stress cardiovascular magnetic resonance: Data from a multicentre prospective registry. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022 Jan;38(1):195-209.

<sup>15</sup> Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015 Mar-Apr;9(2):103-12

## 8.1 Efficacité

### 8.1.1 Dans la scintigraphie de perfusion myocardique (rappel des conclusions de l'avis de la Commission du 20 novembre 2013<sup>16</sup>)

Dans son avis du 20 novembre 2013<sup>16</sup>, les conclusions de la Commission sur les données d'efficacité lors de la première demande d'inscription de RAPISCAN (régadénoson) dans la scintigraphie de perfusion myocardique étaient les suivantes :

« L'efficacité du régadénoson repose sur deux études de phase III randomisées en double aveugle versus l'adénosine (comparateur pertinent) chez des patients pour lesquels une scintigraphie de perfusion myocardique avec un agent de stress pharmacologique était cliniquement indiquée. Ces études ont montré que le taux de correspondance des images de scintigraphie de perfusion myocardique a été non inférieur avec un stress pharmacologique induit avec le régadénoson par rapport à un stress induit par l'adénosine. [...]

[...] Il n'y a pas d'étude disponible ayant évalué l'impact de la différence de performance diagnostique apportée le régadénoson par rapport à la coronarographie. »

### 8.1.2 Dans la tomographie par émission de positons (TEP) de perfusion

#### → Étude de Cullom *et al.* (2013)<sup>17</sup>

#### Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert qui portait sur la comparaison intra-individuelle de l'effet vasodilatateur régadénoson (0,4 mg dans 5 ml en bolus) *versus* le dipyridamole (0,57 mg/kg pendant 4 minutes) chez 32 sujets (23 hommes et 9 femmes avec un âge moyen de 62 ± 12,1 ans) :

- 26 patients avaient un défaut de perfusion réversible déjà identifié lors d'un précédent examen TEP au <sup>82</sup>Rb réalisé avec l'agent de stress dipyridamole cliniquement indiqué
- et 6 avaient une probabilité pré-test < 5% de coronaropathie.

L'étude a inclus des patients ayant un degré d'ischémie léger à modéré avec une petite proportion de patients (non précisée) ayant une ischémie modérée à sévère. Ces patients avaient une fonction ventriculaire gauche normale ou quasi-normale.

Les images ont été comparées à la fois visuellement (évaluation indépendante et en aveugle) et quantitativement (emploi du logiciel automatique de détection des contours myocardiques « *Quantitative Perfusion Software* » avec répartition de la concentration de radiotracteur au niveau des 17 segments ventriculaires gauches).

Il est à noter qu'aucune hiérarchisation des critères d'évaluation (pas de critère principal défini), ni de calcul de sujets nécessaires n'ont été réalisés pour cette étude.

#### Résultats

Dans cette étude, l'injection de <sup>82</sup>Rb est réalisée rapidement après l'injection de régadénoson (c'est-à-dire que l'imagerie a commencé 2 minutes post-injection de <sup>82</sup>Rb). L'interprétation visuelle des images n'a suggéré aucune différence pour le nombre de segments avec des défauts réversibles entre le régadénoson et le dipyridamole pour 30/32 d'images appariées. Les mesures de la fonction cardiaque (évaluées quantitativement) ont été numériquement similaires.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RAPISCAN (régadénoson) en date du 20 novembre 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif)

<sup>17</sup> Cullom SJ, Case JA, Courter SA et al. Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: a comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole. *J Nucl Cardiol.* 2013 Feb;20(1):76-83.



### 8.1.3 Dans l'IRM cardiaque de stress

#### → Étude de DiBella *et al.* (2012)<sup>18</sup>

##### Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert qui portait sur une comparaison intra-individuelle de l'hyperémie provoquée au décours d'une IRM cardiaque avec le régadénoson *versus* l'adénosine (indication hors AMM) chez 28 patients avec une large fourchette d'index de masse corporelle évaluée dans un cadre clinique.

Une imagerie a été réalisée chez 28 sujets (12 femmes et 16 hommes) : 43 % étaient obèses et 25 % présentaient un ou plusieurs facteurs de risque coronarien connus. Une IRM avec du gadolinium a d'abord été réalisée au repos, puis pendant la perfusion d'adénosine (140 µg/kg/min) et enfin 30 minutes plus tard avec le régadénoson (0,4 mg de 5 ml en bolus de 10 secondes).

##### Résultats

Les résultats de cette étude suggèrent que le régadénoson et l'adénosine ont une efficacité similaire sur la vasodilatation (bonne concordance entre la réserve de perfusion myocardique mesurée avec l'adénosine et le régadénoson ( $y = 1,1x - 0,06$ ,  $r = 0,7$ )). Il n'y avait pas de différence sur les valeurs d'hyperémie entre les 2 agents pharmacologique de stress.

#### → Étude Vasu *et al.* (2013)<sup>19</sup>

##### Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert dont l'objectif était de déterminer l'efficacité relative du régadénoson, de l'adénosine (indication hors AMM) et du dipyridamole (indication hors AMM) en quantifiant la perfusion myocardique lors d'une IRM cardiaque de stress et de repos chez 50 jeunes volontaires sains de sexe masculin.

Cette étude portait sur une comparaison intra-individuelle avec la réalisation d'un stress pharmacologique avec chacun des produits (régadénoson 0,4 mg en bolus), dipyridamole (0,56 mg/kg sur 4 min) et adénosine (140 µg/kg/min en 5-6 min) chez tous les patients à quelques jours d'intervalle.

Il est à noter que le protocole utilisé dans cette étude comme imagerie repos-stress était différent des protocoles actuellement utilisés : IRM cardiaque de perfusion de repos initiale, suivie vingt minutes plus tard par une imagerie de stress réalisée au pic de vasodilatation.

##### Résultats

Les résultats de cette étude suggèrent que le régadénoson a provoqué un débit sanguin myocardique (DSM) de stress plus élevé que le dipyridamole et l'adénosine (respectivement  $3,58 \pm 0,58$  *versus*  $2,81 \pm 0,67$  *versus*  $2,78 \pm 0,61$  mL/min/g) et qu'il a induit une fréquence cardiaque plus élevée que l'adénosine et le dipyridamole (respectivement  $95 \pm 11$  *versus*  $76 \pm 13$  *versus*  $86 \pm 12$  battements/minute). Lorsque le DSM de stress a été ajusté pour la fréquence cardiaque, aucune différence n'a été notée entre le régadénoson et l'adénosine ( $37,8 \pm 6$  *versus*  $36,6 \pm 4$  µL/sec/g), mais les différences entre le régadénoson et le dipyridamole ont persisté ( $37,8 \pm 6$  *versus*  $32,6 \pm 5$  µL /sec/g).

<sup>18</sup> DiBella EV, Fluckiger JU, Chen L, et al. The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Aug;28(6):1435-44.

<sup>19</sup> Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Sep 24;15(1):85.

## → Étude Thomas *et al.* (2017)<sup>20</sup>

### Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert qui portait sur une comparaison intra-individuelle du régadénoson par rapport à l'adénosine (indication hors AMM) afin d'évaluer les effets des vasodilatateurs sur les volumes et la fonction ventriculaire observés lors d'une IRM cardiaque chez 25 sujets sains.

Une IRM cardiaque a été réalisée à la suite de l'injection d'adénosine (140 µg/kg/min IV sur 6 min) et de régadénoson (0,4 mg IV sur 10 s), immédiatement après l'injection, puis à des intervalles de 5 minutes jusqu'à 15 minutes. La fréquence cardiaque maximale a été observée rapidement après l'administration d'adénosine et de régadénoson.

### Résultats

L'augmentation immédiate de la fréquence cardiaque de base à maximale à la suite de l'administration d'un vasodilatateur a été de  $64 \pm 8$  à  $96 \pm 13$  bpm pour l'adénosine et de  $65 \pm 13$  à  $107 \pm 10$  bpm pour le régadénoson. La fréquence cardiaque est revenue à la normale 10 min après l'injection d'adénosine, tandis qu'elle restait élevée 15 min après l'injection du régadénoson.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a augmenté immédiatement après l'injection des deux vasodilatateurs et est revenue à la normale après 10 minutes pour l'adénosine mais restait élevée à 15 minutes pour le régadénoson.

Le régadénoson a entraîné une réduction d'amplitude similaire à la fois de l'indice du volume télédiastolique du ventricule gauche (iVTDVG) et de l'indice du volume télésystolique du ventricule gauche (iVTSVG) à 15 minutes tandis que l'index VTSVG s'est résolu à 15 min et l'index VTDVG est resté en dessous des valeurs de base post-adénosine.

## → Étude Monmeneu Menadas *et al.* (2021)<sup>21</sup>

### Méthodologie

Cette étude observationnelle prospective multicentrique menée dans 13 hôpitaux et 7 cliniques dans la région de Valence en Espagne avait pour objectif d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'utilisation du régadénoson dans l'IRM de stress cardiaque en comparaison à l'adénosine. Au total, 2 908 patients ayant réalisé une IRM de stress cardiaque entre janvier 2016 et juillet 2019 ont été inclus. Le régadénoson a été administré à 2 253 patients, les 655 autres patients inclus ont reçu de l'adénosine.

Le régadénoson a été administré en bolus par voie intraveineuse (I.V.) à la dose de 0,4 mg administrée en 10 secondes et l'adénosine a été utilisée à la posologie de 0,140 mg/kg/min (avec une augmentation possible à 0,210 mg/kg/min). L'imagerie de stress a été réalisée avec une injection I.V. d'acide gadotérique à une posologie de 0,15 mmol/kg (débit 5 ml/sec) dans un délai de 60 à 90 secondes après l'administration de l'agent de stress. Après l'administration de régadénoson, une injection I.V. de 200 mg d'aminophylline était systématiquement pratiquée. L'imagerie de repos était réalisée si nécessaire.

L'ensemble des données cliniques et démographiques ainsi que la qualité du test, les résultats de l'imagerie, les données hémodynamiques et les complications ont été enregistrés pour les 2 agents de stress vasodilatateurs. Il est à noter que compte tenu de la contre-indication de l'adénosine dans l'asthme ou les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), un nombre plus important de

<sup>20</sup> Thomas, D.M., Minor, M.R., Aden, J.K. et al. Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 96 (2017).

<sup>21</sup> Monmeneu Menadas JV, García Gonzalez MP et al. Safety and tolerability of regadenoson in comparison with adenosine stress cardiovascular magnetic resonance: Data from a multicentre prospective registry. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022 Jan;38(1):195-209.

patients BPCO ou asthmatiques ont été inclus dans le groupe régadénoson par rapport au groupe adénosine (respectivement n=305 *versus* n=2).

## Résultats

Sur un échantillon de 20 examens, le temps de l'examen d'IRM cardiaque de stress a été de 34 minutes avec le régadénoson et de 42 minutes avec l'adénosine. Le diagnostic a pu être établi dans 98,9 % des cas (n=2 875/2 908). En ce qui concerne la réponse hémodynamique, la fréquence cardiaque et la pression sanguine ont été similaires au repos entre les patients ayant reçu du régadénoson et ceux ayant reçu l'adénosine. La fréquence cardiaque maximale obtenue au pic du stress a été de 90 battements par minutes (bpm)  $\pm$ 15 bpm avec le régadénoson et de 86 bpm  $\pm$ 15 bpm avec l'adénosine. Chez 37 patients, une diminution de la fréquence cardiaque a été observée (n=22 [1,1 %] dans le groupe adénosine et n=15 [2,3 %] dans le groupe régadénoson) sans conséquence grave pour les patients.

### 8.1.4 Dans le scanner coronaire de perfusion (ou TDM de perfusion)

#### → Étude 3606-CL-2001<sup>22</sup>

#### Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective de phase II, multicentrique, ouverte, randomisée et croisée, financée par le laboratoire. Elle avait pour objectif d'établir la non-infériorité de l'imagerie TDM avec régadénoson par rapport à la scintigraphie myocardique (ou TEMP - pour tomographie par émission monophotonique) avec régadénoson pour détecter la présence ou l'absence d'ischémie, chez des patients (hommes  $\geq$  45 ans et femmes  $\geq$  50 ans) ayant une coronaropathie suspectée ou connue et adressés pour l'un de ces tests de diagnostic cliniquement indiqué.

Les sujets ont été randomisés dans 1 des 2 séquences de procédures d'imagerie et pour subir à la fois une série de TEMP de repos et de stress et une série de TDM de repos et de stress. Le régadénoson a été administré à 0,4 mg dans 5 ml en bolus avant chaque série de TDM et de TEMP de stress.

Le critère de jugement principal était le nombre d'hypoperfusion réversible, catégorisée en absence ou en présence d'ischémie (l'ischémie était définie comme 2 défauts de perfusion réversibles ou plus évalués visuellement), évalué par le laboratoire d'imagerie centralisé pour le TDM et le TEMP de stress.

Compte tenu de l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères secondaires de cette étude étaient de nature exploratoire et ne seront pas présentés dans cet avis.

#### Résultats

L'étude a inclus 124 patients mais les séquences complètes d'imagerie ont été obtenues pour 110 patients. L'imagerie par TEMP de stress au régadénoson a identifié 100 sujets comme ayant 0 à 1 défauts réversibles (c'est-à-dire pas d'ischémie) et 10 sujets comme ayant  $\geq$  2 défauts réversibles (c'est-à-dire une ischémie). L'imagerie par TDM de stress au régadénoson a identifié respectivement 85 et 25 sujets comme ayant 0 à 1 ou  $\geq$  2 défauts réversibles. Le taux de concordance entre la TEMP sous stress au régadénoson et la TDM sous stress au régadénoson a été de 87 % (IC à 95 % [77 % ; 97 %]).

Les résultats de cette étude de phase II suggèrent une efficacité similaire du régadénoson dans la détection de l'ischémie myocardique entre le TDM et le TEMP de perfusion myocardique.

<sup>22</sup> Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with re-gadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2015 Mar-Apr;9(2):103-12.

## 8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études citées ci-dessus dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 8.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission dans la scintigraphie de perfusion myocardique (avis du 20 novembre 2013<sup>23</sup>)

Dans son avis du 20 novembre 2013<sup>23</sup>, les conclusions de la Commission sur les données de tolérance lors de la première demande d'inscription de RAPISCAN (régadénoson) dans la scintigraphie de perfusion myocardique étaient les suivantes :

« Au cours des 2 études de phase III, le score cumulé de survenue des symptômes « rougeurs cutanées, douleurs thoraciques et dyspnées » a été inférieur avec le régadénoson par rapport à celui observé avec l'adénosine ( $1,3 \pm 0,05$ ). Les incidences des symptômes « rougeurs cutanées » (21 % versus 34 % dans une étude et 20 % versus 30 % dans la seconde), « douleurs thoraciques » (28 % versus 43 % et 26 % versus 35 %) et « douleurs dans la gorge, le cou ou la mâchoire » (7 % versus 13 % et 6 % versus 12 %) ont été réduits avec le régadénoson par rapport à l'adénosine. En revanche, l'incidence des céphalées (23 % versus 16 % et 28 % versus 15 %) a été supérieure avec le régadénoson par rapport à l'adénosine.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été dyspnée (28 %), céphalées (26 %), rash (16 %) et gêne thoracique (13 %).

Lors des 2 études, le régadénoson a conduit à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de +21 battements par minute. Des modifications de la pression artérielle ont également été observés (-3 mm Hg pour la PAS et -4 mm Hg pour la PAD). »

#### 8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni des données de tolérance sur l'utilisation du régadénoson dans les différents types d'imagerie de perfusion myocardique (TEP, IRM et scanner coronaire de perfusion). Ces données proviennent :

- de l'étude de phase II 3606-CL-2001<sup>24</sup> (utilisation du régadénoson pour le scanner coronaire de perfusion) ;
- des résultats de sécurité issues des données de la littérature fournies ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du régadénoson : Freed *et al.* 2013<sup>25</sup>, Thomas *et al.* 2017<sup>26</sup>, Monmeneu Menadas *et al.* 2021<sup>27</sup> ;

<sup>23</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RAPISCAN (régadénoson) en date du 20 novembre 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif)

<sup>24</sup> Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015 Mar-Apr;9(2):103-12.

<sup>25</sup> Freed BH, Narang A, Bhave N et al. Prognostic value of normal regadenoson stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Dec 21;15(1):108.

<sup>26</sup> Thomas, D.M., Minor, M.R., Aden, J.K. et al. Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 96 (2017).

<sup>27</sup> Monmeneu Menadas JV, García Gonzalez MP et al. Safety and tolerability of regadenoson in comparison with adenosine stress cardiovascular magnetic resonance: Data from a multicentre prospective registry. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2022 Jan;38(1):195-209.

- de 6 études évaluant la sécurité du régadénoson issues d'une revue bibliographique : 3 études pour la TEP de perfusion myocardique (Cremer *et al.* 2014<sup>28</sup>, Rai *et al.* 2017<sup>29</sup> et Lazarus *et al.* 2020<sup>30</sup>) et 3 études pour l'IRM cardiaque de stress (Uhlig *et al.* 2019<sup>31</sup>, Kazmirczak *et al.* 2019<sup>32</sup> et Nguyen *et al.* 2014<sup>33</sup>).

La population dans les études fournies n'est pas très bien caractérisée, deux d'entre elles (Kazmirczak *et al.* 2019 et Lazarus *et al.* 2020) ont été réalisées chez des patients transplantés cardiaques. Deux événements indésirables graves ont été rapportés dans le groupe des transplantés cardiaques chez lesquels le régadénoson a été utilisé pour une IRM cardiaque de stress (étude Kazmirczak *et al.* 2019) : douleur thoracique nécessitant de la trinitrine et hypotension symptomatique nécessitant une perfusion.

En ce qui concerne les données de tolérance du registre prospectif multicentrique espagnol (Monmeneu Menadas *et al.* 2021), réalisée sur 2 908 patients, le profil de tolérance du régadénoson a été établi sur 2 253 patients. Au total, 18,4 % (n=415) des patients ont rapporté des effets indésirables considérés comme « symptômes mineurs » durant l'examen (les plus fréquents étant une dyspnée légère, une douleur à la poitrine modérée, un inconfort général et des vertiges). Aucun décès, ni effet indésirable grave n'ont été rapporté avec le régadénoson. Onze patients (0,5 %) ont rapporté des effets indésirables considérés comme des complications non graves : 2 cas de bronchospasmes résolutoires (0,1 %), 3 cas d'hypotension qui ont reçu un traitement spécifique, 4 cas de dyspnée aiguë (0,2 %) et 2 cas d'angine de poitrine qui ont nécessité un traitement (0,1 %).

L'EPAR précise que ces données de tolérance fournies dans le cadre de l'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) comme agent de stress pharmacologique dans la TEP de perfusion myocardique, l'IRM cardiaque de stress et le scanner coronaire de perfusion, bien que limitées, ne modifient pas le profil de sécurité du produit. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié. Ainsi le plan de gestion des risques et les informations sur la sécurité du régadénoson dans le RCP n'ont pas été modifiés.

Pour rappel, les événements cardiaques d'intérêt pouvant survenir avec le régadénoson sont les suivants : ischémie myocardique (potentiellement associée à un arrêt cardiaque fatal, à des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles ou à un infarctus du myocarde), hypotension pouvant être à l'origine d'une syncope et d'accidents ischémiques transitoires, élévation de la pression artérielle entraînant une hypertension et des crises hypertensives et dépression des nœuds sinoauriculaires et auriculoventriculaires (AV) pouvant entraîner un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention.

En conclusion, aucun nouveau signal de sécurité du régadénoson n'a été identifié dans les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire relatives à son utilisation dans les différents types d'imagerie de perfusion myocardique (TEP, IRM et scanner coronaire de perfusion). Celles-ci suggèrent un profil de sécurité du régadénoson similaire à celui précédemment établi dans la scintigraphie myocardique.

<sup>28</sup> Cremer PC, Khalaf S, Lou J *et al.* Stress positron emission tomography is safe and can guide coronary revascularization in high-risk patients being considered for transcatheter aortic valve replacement. *J Nucl Cardiol.* 2014 Oct;21(5):1001-10.

<sup>29</sup> Rai M, Ahlberg AW, Marwell J *et al.* Safety of vasodilator stress myocardial perfusion imaging in patients with elevated cardiac biomarkers. *J Nucl Cardiol.* 2017 Apr;24(2):724-734.

<sup>30</sup> Lazarus JJ, Saleh A, Ghannam M *et al.* Safety of regadenoson positron emission tomography stress testing in orthotopic heart transplant patients. *J Nucl Cardiol.* 2020 Jun;27(3):943-948.

<sup>31</sup> Uhlig J, Lücke C, Vliegenthart R *et al.* Acute adverse events in cardiac MR imaging with gadolinium-based contrast agents: results from the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) MRCT Registry in 72,839 patients. *Eur Radiol.* 2019 Jul;29(7):3686-3695.

<sup>32</sup> Kazmirczak F, Nijjar PS, Zhang L, Hughes A *et al.* Safety and prognostic value of regadenoson stress cardiovascular magnetic resonance imaging in heart transplant recipients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019 Jan 24;21(1):9.

<sup>33</sup> Nguyen KL, Bandettini WP, Shanbhag S *et al.* Safety and tolerability of regadenoson CMR. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;15(7):753-60.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR RAPISCAN (régadénoson) (version 11.2 du 20 septembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Sécurité d'utilisation répétée en indication FFR

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le profil de tolérance de RAPISCAN (régadénoson) rapporté dans le PBREER couvrant la période du 10 avril 2019 au 9 avril 2021 est conforme à celui du RCP en vigueur. Il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié.

### 8.3.4 Données issues du RCP

Il est à noter que les informations sur la tolérance du régadénoson dans le RCP n'ont pas été modifiées à la suite de l'extension d'indication qui fait l'objet du présent avis.

« *Résumé du profil de sécurité*

Chez la plupart des patients ayant reçu du régadénoson lors des études cliniques, les effets indésirables ont été légers, transitoires (disparaissant généralement dans les 30 minutes suivant l'administration de régadénoson) et n'ont nécessité aucune prise en charge médicale. Des effets indésirables se sont produits chez environ 80% des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du développement clinique sur un total de 1 651 patients/volontaires sains ont été les suivants : dyspnée (29%), céphalées (27%), rougeur cutanée (23%), douleur thoracique (19%), altérations du segment ST sur l'électrocardiogramme (18%), gêne gastro-intestinale (15%) et sensations vertigineuses (11%).

Le régadénoson peut provoquer une ischémie myocardique (pouvant être associée à des arrêts cardiaques fatals, à des arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et à des infarctus du myocarde), une hypotension entraînant une syncope et des accidents ischémiques transitoires, une élévation de la pression artérielle entraînant une hypertension et des crises hypertensives et une dépression des nœuds SA et AV entraînant un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention (voir rubrique 4.4 [du RCP]). L'apparition des signes d'hypersensibilité (rash, urticaire, angioœdème, anaphylaxie et/ou constriction de la gorge) peut être immédiate ou retardée. L'aminophylline peut être utilisée pour atténuer les effets indésirables sévères ou persistants du régadénoson, mais ne doit pas être utilisée si le seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson (voir rubrique 4.4 [du RCP]). »

## 8.4 Résumé & discussion

RAPISCAN (régadénoson) est un vasodilatateur sélectif des récepteurs A2A de l'adénosine présents sur la paroi des vaisseaux sanguins du cœur, utilisé comme agent de stress pharmacologique dans les actes d'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

Pour rappel, la demande d'inscription RAPISCAN (régadénoson)<sup>34</sup> indiqué comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique avait reposé sur deux études de phase III (CVT 5131 et CVT 5132), randomisées, multicentriques, en double aveugle *versus* comparateur actif (adénosine).

Les données fournies par le laboratoire pour la demande d'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) qui fait l'objet du présent avis concerne l'utilisation du régadénoson comme agent de stress pharmacologique dans les trois modalités d'imagerie de perfusion myocardique sous stress suivantes :

- **tomographie par émission de positons (TEP) de perfusion myocardique** ; il est à noter que même si cette modalité d'imagerie par scintigraphie pouvait être couverte par l'indication initiale de l'AMM de RAPISCAN (« scintigraphie de perfusion myocardique »), aucune donnée clinique relative à l'utilisation du régadénoson dans la TEP n'était disponible lors de la première évaluation par la Commission en 2013<sup>34</sup> ;
- **IRM cardiaque de stress** ;
- **et scanner coronaire de perfusion (ou TDM de perfusion).**

Aucun développement clinique n'a été mené par le laboratoire concernant cette demande d'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) qui repose principalement sur 4 études prospectives, monocentriques, non randomisées et en ouvert qui sont issues d'une recherche bibliographique, sur les données d'un registre prospectif multicentrique espagnol et sur une étude prospective de phase II, multicentrique, ouverte, randomisée et croisée (étude 3606-CL-2001).

#### → Efficacité (dont qualité de vie)

**En préambule, il est à noter que les principales données d'efficacité fournies par le laboratoire ont été présentées dans cet avis mais sont néanmoins à interpréter avec beaucoup de précaution compte tenu de leur méthodologie qui ne permet pas de conclure avec robustesse à l'efficacité du régadénoson dans les indications revendiquées.**

En effet, il s'agit :

- d'études monocentriques qui ont été réalisées en ouvert, sans randomisation et avec comparaison intra-patient ;
- de données observationnelles d'un registre espagnol, dont la transposabilité à la pratique française n'est pas assurée ;
- de l'étude de phase II 3606-CL-2001 qui a comparé deux modalités d'imagerie de perfusion myocardique sous régadénoson (sans comparaison à un autre agent pharmacologique de stress).

Les données bibliographiques d'efficacité du régadénoson disponibles pour cette extension d'indication étaient les suivantes :

- **dans la tomographie par émission de positons (TEP) de perfusion** :
  - une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert (Cullom *et al.* 2013)<sup>35</sup> qui portait sur la comparaison intra-individuelle de l'effet vasodilatateur du régadénoson (0,4 mg dans 5 ml en bolus) *versus* le dipyridamole (0,57 mg/kg pendant 4 minutes) chez 32 sujets (23 hommes et 9 femmes avec un âge moyen de 62 ± 12,1 ans). L'interprétation visuelle des images n'a pas suggéré de différence apparente pour le nombre de segments

<sup>34</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RAPISCAN (régadénoson) en date du 20 novembre 2013. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701803/fr/rapiscan-regadenoson-vasodilatateur-coronarien-selectif)

<sup>35</sup> Cullom SJ, Case JA, Courter SA et al. Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: a comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole. J Nucl Cardiol. 2013 Feb;20(1):76-83.

avec des défauts réversibles entre le régadénoson et le dipyridamole pour 30/32 d'images appariées et les résultats de cette étude suggèrent également une similitude entre les deux produits à l'étude concernant les mesures de la fonction cardiaque (évaluées quantitativement) ;

– **dans l'IRM cardiaque de stress :**

- une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert (DiBella *et al.* 2012)<sup>36</sup> qui portait sur une comparaison intra-individuelle de l'hyperémie provoquée au décours d'une IRM cardiaque avec le régadénoson *versus* l'adénosine (indication hors AMM) chez 28 patients avec une large fourchette d'index de masse corporelle évaluée dans un cadre clinique. Les résultats de cette étude suggèrent que le régadénoson et l'adénosine ont une efficacité similaire sur la vasodilatation et qu'il n'y avait pas de différence sur les valeurs d'hyperémie entre les 2 agents pharmacologique de stress ;
- une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert (Vasu *et al.* 2013)<sup>37</sup> dont l'objectif était de déterminer l'efficacité relative du régadénoson, de l'adénosine (indication hors AMM) et du dipyridamole (indication hors AMM) en quantifiant la perfusion myocardique lors d'une IRM cardiaque de stress et de repos chez 50 jeunes volontaires sains de sexe masculin. Les résultats de cette étude suggèrent que le régadénoson a provoqué un débit sanguin myocardique (DSM) de stress plus élevé que le dipyridamole et l'adénosine et qu'il a induit une fréquence cardiaque plus élevée que l'adénosine et le dipyridamole. Lorsque le DSM de stress a été ajusté pour la fréquence cardiaque, aucune différence n'a été notée entre le régadénoson et l'adénosine mais les différences entre le régadénoson et le dipyridamole ont persisté ;
- une étude prospective, monocentrique, non randomisée et en ouvert (Thomas *et al.* 2017)<sup>38</sup> qui portait sur une comparaison intra-individuelle de l'effet vasodilatateur du régadénoson par rapport à l'adénosine (indication hors AMM) sur les volumes et la fonction ventriculaire observés lors d'une IRM cardiaque chez 25 sujets sains. Le régadénoson a entraîné une réduction d'amplitude similaire à la fois de l'indice du volume télédiastolique du ventricule gauche (iVTDVG) et de l'indice du volume télésystolique du ventricule gauche (iVTSVG) à 15 minutes tandis que l'index VTSVG s'est résolu à 15 min et l'index VTDVG est resté en dessous des valeurs de base post-adénosine ;
- les **données d'un registre prospectif multicentrique espagnol** (Monmeneu Menadas *et al.* 2021)<sup>39</sup> dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la tolérance (risque de complications immédiates) de **l'IRM cardiaque de stress** utilisant le régadénoson ou l'adénosine (selon le choix de l'investigateur) chez 2 908 patients. Les résultats ont montré que sur un échantillon de 20 examens, le temps de l'examen d'IRM cardiaque de stress a été de 34 minutes avec le régadénoson et de 42 minutes avec l'adénosine. Le diagnostic a pu être établi dans 98,9 % des cas (n=2 875/2 908). En ce qui concerne la réponse hémodynamique, la fréquence cardiaque et la pression sanguine ont été similaires au repos entre les patients ayant reçu du régadénoson et ceux ayant reçu l'adénosine ;

– **dans le scanner coronaire de perfusion (ou TDM de perfusion) :**

<sup>36</sup> DiBella EV, Fluckiger JU, Chen L, et al. The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Aug;28(6):1435-44.

<sup>37</sup> Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Sep 24;15(1):85.

<sup>38</sup> Thomas, D.M., Minor, M.R., Aden, J.K. et al. Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 96 (2017).

<sup>39</sup> Monmeneu Menadas JV, García Gonzalez MP et al. Safety and tolerability of regadenoson in comparison with adenosine stress cardiovascular magnetic resonance: Data from a multicentre prospective registry. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022 Jan;38(1):195-209.



- une étude prospective de phase II, multicentrique, ouverte, randomisée et croisée (étude 3606-CL-2001)<sup>40</sup> qui avait pour objectif d'établir la non-infériorité de l'imagerie TDM avec régadénoson par rapport à la TEMP avec régadénoson pour détecter la présence ou l'absence d'ischémie, chez des patients (hommes ≥ 45 ans et femmes ≥ 50 ans) ayant une coronaropathie suspectée ou connue et adressés pour l'un de ces tests de diagnostic cliniquement indiqué. Les résultats de cette étude de phase II suggèrent une efficacité similaire du régadénoson dans la détection de l'ischémie myocardique entre le TDM et le TEMP de perfusion myocardique.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études citées ci-dessus.

### → Tolérance

Aucun nouveau signal de sécurité du régadénoson n'a été identifié dans les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire relatives à son utilisation dans les différents types d'imagerie de perfusion myocardique (TEP, IRM et scanner coronaire de perfusion). Celles-ci suggèrent un profil de sécurité du régadénoson similaire à celui précédemment établi dans la scintigraphie myocardique.

Pour rappel, les événements cardiaques d'intérêt pouvant survenir avec le régadénoson sont les suivants : ischémie myocardique (potentiellement associée à un arrêt cardiaque fatal, à des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles ou à un infarctus du myocarde), hypotension pouvant être à l'origine d'une syncope et d'accidents ischémiques transitoires, élévation de la pression artérielle entraînant une hypertension et des crises hypertensives et dépression des nœuds sinoauriculaires et auriculoventriculaires (AV) pouvant entraîner un bloc AV du premier, du deuxième ou du troisième degré ou une bradycardie sinusale nécessitant une intervention.

### → Discussion

**Les données d'efficacité sur lesquelles repose l'extension d'indication de RAPISCAN (régadénoson) sont à interpréter avec beaucoup de précaution et les résultats ont été présentés à titre informatif car de nature exploratoire. Les données disponibles ne permettent donc pas de tirer de conclusions robustes quant à un éventuel intérêt diagnostique du régadénoson (RAPISCAN) en tant que tel, ni par rapport à un autre agent pharmacologique de stress dans les actes d'imagerie de perfusion myocardique ciblés par cette extension d'indication (TEP, IRM et scanner coronaire de perfusion). De plus, il n'y a pas d'étude disponible ayant évalué l'impact de la différence de performance diagnostique apportée le régadénoson par rapport à la coronarographie, examen de référence dans le diagnostic des maladies coronariennes obstructives.**

Selon l'EPAR, ces données sont néanmoins conformes à l'utilisation du régadénoson dans la pratique clinique. Par ailleurs, les sociétés savantes françaises (Société Française de Radiologie [SFR], Société Française d'Imagerie Cardio-vasculaire [SFICV] et Société Française de Cardiologie [SFC]) soulignent la plus grande facilité d'utilisation de ce produit (injection intra-veineuse directe, dosage unique et rapidité d'effet) par rapport aux autres agents pharmacologiques de stress disponibles<sup>41</sup>.

En ce qui concerne la tolérance, les données fournies suggèrent un profil de sécurité du régadénoson similaire à celui précédemment établi dans la scintigraphie myocardique. Il est à noter que le régadénoson peut potentiellement provoquer des effets indésirables graves, notamment de type cardio-vasculaires, nécessitant une surveillance continue de l'ECG et un contrôle fréquent des signes vitaux.

<sup>40</sup> Cury RC, Kitt TM, Feaheny K et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2015 Mar-Apr;9(2):103-12.

<sup>41</sup> Le Ven F, Pontana F, Barone-Rochette G et al. Position paper on stress cardiac MRI in chronic coronary syndrome: Endorsed by the Société Française de Radiologie (SFR) the Société Française d'Imagerie CardioVasculaire (SFICV) and the Société Française de Cardiologie (SFC). Diagn Interv Imaging. 2021 Jun;102(6):337-345.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de RAPISCAN (régadénoson) sur la prise en charge de la maladie coronarienne notamment en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie.

En conséquence, RAPISCAN (régadénoson) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 9. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge diagnostique et l'évaluation du syndrome coronarien chronique, qui nécessite d'explorer les capacités d'adaptation de la circulation coronaire lors d'un effort, a fait l'objet d'un guide du parcours de soins élaboré par la HAS et publié en 2021<sup>42</sup> et des recommandations européennes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) publiées en 2019<sup>43</sup> sont également disponibles.

La première étape de prise en charge repose sur l'examen clinique, sur lequel le clinicien s'appuie pour calculer la probabilité pré-test (PPT) à l'aide de scores validés. Il s'agit d'estimer la probabilité d'être atteint d'une maladie coronarienne obstructive qui va ensuite conditionner la nature des investigations à mettre en œuvre le cas échéant.

Les recommandations de bonne pratique<sup>42,43</sup> préconisent l'utilisation des examens non invasifs d'imagerie comme examen de première intention chez les patients ayant une PPT 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.

Chez les patients chez lesquels la coronaropathie ne peut être exclue par l'évaluation clinique seule, les tests diagnostiques non invasifs (coroscaner ou examens d'imagerie fonctionnelle non invasifs) sont recommandés en première intention alors que l'épreuve d'effort est plutôt préconisée en seconde intention lorsque les autres méthodes d'imagerie non invasives ou invasives ne sont pas disponibles<sup>44</sup> :

- le coroscaner, par sa capacité d'exclusion de la maladie, est l'examen à privilégier en cas de PPT de cardiopathie ischémique faible ou intermédiaire (< 15 %) chez des patients qui permettent une bonne acquisition d'image (absence de calcification, d'obésité, d'arythmie, etc.) et sans antécédent de cardiopathie ischémique ;
- les tests fonctionnels couplés à l'imagerie non invasive ont un intérêt dans la détection et la quantification de la cardiopathie ischémique ainsi que dans l'évaluation de la viabilité myocardique dans l'optique d'une revascularisation, ils sont donc à privilégier chez les patients avec une probabilité de cardiopathie ischémique intermédiaire (PPT entre 5 et 15 %) ou élevée (PPT > 15 %) pour guider une revascularisation myocardique ;
- la place de l'épreuve d'effort dans la stratégie diagnostique du syndrome coronarien chronique est différente selon les recommandations :
  - l'ESC ne la recommande pas en première intention mais comme un test alternatif pour confirmer ou infirmer une maladie coronaire lorsque les autres méthodes d'imagerie non invasives ou invasives ne sont pas disponibles ;

<sup>42</sup> Haute Autorité de Santé. Syndrome coronarien chronique. Guide du parcours de soins 2021.

<sup>43</sup> 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

<sup>44</sup> Haute Autorité de Santé. Syndrome coronarien chronique. Guide du parcours de soins 2021.

- la Société Française de Cardiologie (SFC) la recommande en première ligne en précisant que son interprétation et son intérêt ne doivent pas se limiter à la seule étude de la repolarisation.

Pour les examens d'imagerie fonctionnelle de stress (échocardiographie, IRM cardiaque, TEMP, TEP), l'ischémie myocardique peut être induite :

- par un test d'effort recommandé en 1<sup>ère</sup> intention lorsque le patient est capable de réaliser un effort optimal ou suffisant (ce test physiologique permet une meilleure évaluation de l'adaptation du cœur à l'effort) ;
- ou par un test de stimulation pharmacologique si l'effort n'est pas réalisable : à l'aide d'agent inotrope positif (dobutamine) ou de vasodilatateurs (dipyridamole, adénosine, régadénoson).

Il est à noter qu'en dehors de l'échocardiographie, le stress pharmacologique par dobutamine est très peu utilisé en pratique courante et les sociétés savantes nationales (Société Française de Radiologie [SFR], Société Française d'Imagerie Cardio-vasculaire [SFICV] et Société Française de Cardiologie [SFC])<sup>45</sup> préconisent l'utilisation préférentielle des agents vasodilatateurs pour les autres actes d'imagerie de perfusion myocardique.

### Place de RAPISCAN (régadénoson) dans la stratégie thérapeutique :

RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine et de dipyridamole (bien que hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

## 10. Conclusions de la Commission

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

### 10.1 Service Médical Rendu

- Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration par imagerie de perfusion myocardique. Les maladies recherchées par les examens d'imagerie nécessitant l'utilisation de RAPISCAN (régadénoson) peuvent être des maladies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant profondément la qualité de vie.
- La spécialité RAPISCAN (régadénoson) est un médicament à visée diagnostique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de RAPISCAN (régadénoson) est faible étant donné la faiblesse méthodologique des données et les effets indésirables associés.
- Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par les autres agents pharmacologiques de stress, notamment l'adénosine et le dipyridamole, bien qu'utilisés hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique (TEMP).
- RAPISCAN (régadénoson) est une option diagnostique au même titre que les spécialités à base d'adénosine et de dipyridamole (bien que hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique) pour une utilisation en tant qu'agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.

<sup>45</sup> Le Ven F, Pontana F, Barone-Rochette G et al. Position paper on stress cardiac MRI in chronic coronary syndrome: Endorsed by the Société Française de Radiologie (SFR) the Société Française d'Imagerie CardioVasculaire (SFICV) and the Société Française de Cardiologie (SFC). *Diagn Interv Imaging*. 2021 Jun;102(6):337-345.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- 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 médicaments autorisés dans les différents types d'examen d'imagerie de perfusion myocardique qui soient efficaces, faciles à administrer et bien tolérés,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de :
  - l'absence d'impact démontré sur la prise en charge de la maladie coronarienne notamment en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie,
  - l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins,

**RAPISCAN (régadénoson) 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 RAPISCAN (régadénoson) est faible comme vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme agent de stress pharmacologique pour l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités comme vasodilatateur coronarien sélectif dans l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission souligne la nécessité que les actes associés à RAPISCAN (régadénoson) (tomographie par émission de positons [TEP] de perfusion myocardique et scanner coronaire de perfusion [TDM]) fassent l'objet d'une évaluation en vue de leurs prises en charge.**

## 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la nature exploratoire des données fournies qui suggèrent des performances diagnostiques similaires entre le régadénoson et l'adénosine, mais qui ne permettent pas de conclure sur l'intérêt diagnostique du régadénoson ;
- de l'absence de données de supériorité de l'efficacité du régadénoson par rapport à l'adénosine ou au dipyridamole ;
- d'un profil de tolérance acceptable du régadénoson avec toutefois la survenue potentielle d'effets indésirables graves notamment de type cardio-vasculaire ;
- du besoin médical partiellement couvert par l'adénosine et le dipyridamole, même si utilisés hors AMM en dehors de la scintigraphie myocardique ;

**La Commission de la Transparence considère que RAPISCAN (régadénoson) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique de l'ischémie myocardique par imagerie de perfusion avec stress pharmacologique chez des patients ne pouvant pas réaliser une épreuve d'effort adéquate.**

## 10.3 Population cible

La population cible de RAPISCAN (régadénoson) correspond aux patients adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate et pour lesquels une imagerie 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 imagerie sous stress pharmacologique avec le régadénoson.

La population cible de RAPISCAN (régadénoson) ne peut être quantifiée.

## 11. Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

## 12. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 31 mars 2022. Date d'examen : 4 janvier 2023. Date d'adoption : 18 janvier 2023.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentation concernée</b>	<b>RAPISCAN 400 microgrammes, solution injectable</b> – Flacon 5 mL (34009 584 963 9 4)
<b>Demandeur</b>	GE HEALTHCARE SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 06/09/2010 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"><li>- extension d'indication de l'AMM du 23/01/2019 (mesure de la fraction du flux de réserve (FFR))</li><li>- extension d'indication de l'AMM du 13/12/2021 (agent pharmacologique de stress dans toutes les imageries de perfusion myocardique chez les patients adultes).</li></ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH)
<b>Code ATC</b>	C01EB21

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

RAPISCAN 400 µg, 18 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)