



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 décembre 2007

VASOVIST 0,25 mmol/ml, solution injectable

CIP 3716549 : 1 flacon en verre de 10 ml

CIP 3716555 : 1 flacon en verre de 15 ml

CIP 3716561 : 1 flacon en verre de 20 ml

CIP 5662094 : 5 flacons en verre de 10 ml

CIP 5662119 : 5 flacons en verre de 15 ml

CIP 5672069 : 5 flacons en verre de 20 ml

Laboratoires SCHERING S.A.S.

Gadofosveset
Liste I

Date de l'AMM : 03/10/2005 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

gadofosveset trisodique

1.2. Originalité

Le gadofosveset se lie de manière réversible à la sérumalbumine humaine. La liaison aux protéines accroît jusqu'à dix fois la relaxivité T1 du gadofosveset par rapport aux chélates de gadolinium non liés aux protéines. Des images ARM à haute résolution des structures vasculaires peuvent être obtenues jusqu'à une heure après administration de ce médicament augmentant ainsi la fenêtre d'imagerie vasculaire.

1.3. Indication

Ce médicament est uniquement à usage diagnostique.

- Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) en angiographie.

VASOVIST est indiqué pour l'angiographie par résonance magnétique avec renforcement du contraste pour la visualisation des vaisseaux de l'abdomen ou des membres chez les patients atteints ou suspectés d'être atteints d'une pathologie vasculaire.

1.4. Posologie

Ce médicament doit être administré en injection unique en bolus par voie intraveineuse, manuellement ou à l'aide d'un injecteur automatique pour IRM, en 30 secondes au maximum, suivie d'un rinçage par 25 à 30 ml de sérum physiologique.

Ce médicament ne doit être utilisé que par un médecin expérimenté dans le domaine de l'imagerie diagnostique.

Posologie

Adultes : 0,12 ml/kg de poids corporel (équivalent à 0,03 mmol/kg)

Séquences d'imagerie :

L'imagerie dynamique débute immédiatement après l'injection. L'imagerie à l'équilibre peut débuter après la prise des images dynamiques. Lors des essais cliniques, l'imagerie a eu lieu jusqu'à environ une heure après l'injection.

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Nouveaux-nés, nourrissons, enfants et adolescents :

L'utilisation chez les nouveaux-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents est déconseillée. On ne dispose encore d'aucune expérience clinique chez des patients de moins de 18 ans.

On ne dispose d'aucune information clinique concernant l'utilisation répétée de ce médicament.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

V : Divers
08 : Produits de contraste
C : Produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique
A : Produit de contraste paramagnétiques
11 gadofosveset

2.2. Médicaments de même classe pharmacologique

Dans cette indication, d'autres produits de contraste à base de gadolinium sont utilisés en angiIRM (ARM).

DOTAREM (acide gadotérique) : indiqué dans les pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).

GADOVIST (gadobutrol) : indiqué dans les pathologies cérébrales et du rachis ainsi que dans l'IRM des pathologies nécessitant une exploration par angiographie.

MAGNEVIST (acide gadopentétique) : indiqué dans les explorations cérébrales et médullaires, du rachis, explorations vasculaires, autres explorations du corps entier.

OMNISCAN (gadodiamide) : indiqué dans les pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, et autres pathologies du corps entier (dont celles nécessitant une exploration par angiographie).

PROHANCE (gadotéridol) : indiqué chez l'adulte et chez l'enfant en pathologies cérébrale et médullaire ; pathologie du rachis ; pathologies du corps entier.

2.3. Médicaments à même visée diagnostique

néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Quatre études de phase III ont été versées au dossier d'AMM. Il s'agit d'études ouvertes comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'angiRM avec VASOVIST 0.03mmol/kg par rapport à l'angiRM sans produit de contraste chez des patients ayant une pathologie vasculaire connue ou suspectée à l'étage aortoiliaque (Etude MS-325-12 et MS-325-13), rénal (Etude MS-325-14) ou du pied (Etude MS-325-15).

Aucune étude ayant directement comparé VASOVIST à un autre agent de contraste utilisé en angiIRM (gadolinium extravasculaire) n'est disponible.

Une comparaison historique par rapport aux gadolinium extravasculaires a été proposée par le laboratoire. Cependant, compte tenu du faible niveau de preuve apporté par ce type de comparaison, elle n'a pu être retenue par la Commission.

Les études de phase III présentées ont été réalisées selon une méthode commune.

Après la réalisation d'une séquence TOF (Time of flight : séquences sensibles aux flux vasculaire sans injection de produit de contraste), les acquisitions des images avec VASOVIST ont été réalisées à une phase artérielle (20-30 sec après le début de l'injection) et à une phase tardive (5 à 50 minutes après l'injection).

La méthode de référence utilisée était l'angiographie.

Les images ARM (pré et post contraste) et celles issues de l'angiographie ont été analysées indépendamment en aveugle par trois lecteurs.

Critère principal de jugement :

Evaluation des performances diagnostiques (Se, Sp, P) de l'ARM avec injection de VASOVIST par rapport aux séquences TOF pour détecter une sténose vasculaire cliniquement significative (>50%).

Les critères secondaires de jugement ont été notamment :

- Pourcentage d'examens interprétables
- Taux de concordance interobservateur

Résultats :

Les résultats sont disponibles pour chacun des trois lecteurs dans l'EPAR.

Le tableau 1 ci après présente les résultats combinés des 4 études.

Tableau1: Résultats combinés des études de phase III (dose : 0.3 mmol/kg)

<i>Etude [1] (étage)</i>		<i>Nombre de patients (ITT)</i>	<i>Post- contraste (%)</i>	<i>Pré- contraste (%)</i>	<i>Différence [2] (%)</i>	<i>p</i>
MS-325-12 (Aorto-iliaque)	Se	140	71.1	56.6	14.5	<0.001
	Sp	250	90.3	78.7	11.7	<0.001
	P	251	88.1	75.3	12.8	<0.001
MS-325-13 (Aorto-iliaque)	Se	85	78.5	53.3	25.2	<0.001
	Sp	172	83.0	73.9	9.1	<0.001
	P	173	83.6	71.9	11.8	<0.001
MS-325-14 (reins)	Se	40	62.1	34.2	27.9	<0.001
	Sp	116	80.2	55.2	25.0	<0.001
	P	127	78.2	51.1	27.1	<0.001
MS-325-15 (pieds)	Se	72	80.6	79.3	1.3	0.722
	Sp	53	56.6	31.1	25.4	<0.001
	P	80	75.3	62.9	12.4	<0.001

[1] Les données patient sont les valeurs moyennes des lecteurs pour un même patient.

[2] Différence = post contraste – pré contraste (séquence TOF)

Les performances diagnostiques (Se, Sp, P) ont été significativement améliorées en ARM avec VASOVIST par rapport aux séquences TOF pour la détection de sténoses vasculaires cliniquement significatives (>50%) au niveau aortoiliaque et rénal (segment proximal et distal). Au niveau des artères pédieuses, seules la spécificité et la précision ont été significativement améliorées.

Sur les critères secondaires ;

La proportion moyenne d'images ininterprétables a été de 10 à 34% selon les lecteurs en séquences TOF et de 1 à 3% en ARM avec VASOVIST.

Le taux de concordance interobservateur est acceptable ($0.3297 < \kappa < 0.4236$).

3.2. Tolérance

Données des essais cliniques (total = 1.321 patients)

Cinq événements indésirables graves sont survenus chez les patients ayant reçu 0,03 mmol/kg de gadofosveset. Ces événements étaient une pathologie de l'artère coronaire, une hyperglycémie, une gangrène, une douleur au niveau de la poitrine et une réaction anaphylactoïde. La réaction anaphylactoïde a été considérée comme probablement liée au produit et a disparu dans les 5 minutes.

Dans le RCP,

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au médicament ont été : prurit, paresthésies, céphalées, nausées, vasodilatation, sensations de brûlure et dysgueusie.

La majorité des effets indésirables sont d'intensité faible à modérée.

La plupart des événements indésirables (80%) sont survenus dans les deux heures après administration. Néanmoins, des événements indésirables plus tardifs (de plusieurs heures à plusieurs jours après administration) sont susceptibles de se produire.

Comme pour les autres produits de contraste intraveineux, ce médicament peut être associé à des réactions anaphylactoïde / d'hypersensibilité caractérisées par des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardio-vasculaires pouvant engendrer un choc.

D'autre part, des cas de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) associée à l'utilisation de certains produits de contraste contenant du gadolinium ont été signalés chez des patients atteints d'une insuffisance rénale grave (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²). La survenue d'une FSN étant possible avec le VASOVIST, l'utilisation du produit chez ces patients ne devra être envisagée qu'avec précaution.

3.3. Conclusion

Les performances diagnostiques (Se, Sp, P) de VASOVIST 0.3 mmol/kg observées en angioRM ont été supérieures à celles observées en séquence TOF aux étages aortoiliaque et rénal pour détecter une sténose vasculaire cliniquement significative (>50%).

Au niveau des artères pédieuses, l'angioRM avec VASOVIST a été plus spécifique et plus précise que l'angioRM sans rehaussement.

La Commission regrette que VASOVIST ait été comparé aux séquences TOF qui ne représentent plus à ce jour un outil diagnostique de routine pour visualiser les vaisseaux de l'abdomen ou des membres.

Aucune étude ayant directement comparé VASOVIST à un autre agent de contraste utilisé en angioIRM (gadolinium extracellulaire) n'est disponible.

VASOVIST semble bien toléré. Cependant, à l'instar des autres agents de contraste à base de gadolinium et bien qu'aucun cas n'ait été observé dans les études cliniques, le risque de survenue de FSN ne peut être totalement exclu.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration vasculaire.

Ce produit est un produit de contraste paramagnétique à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans le renforcement du contraste en angioRM est important.

Il existe des alternatives diagnostiques.

Cette spécialité est utilisée pour améliorer le contraste en angiographie par résonance magnétique permettant d'améliorer la détection des lésions des vaisseaux.

Intérêt de santé publique

En l'absence de données concernant l'apport diagnostique de VASOVIST et son impact attendu sur la santé de la population par rapport aux agents de contraste extracellulaires habituellement utilisés en pratique en angioIRM, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude ayant comparé VASOVIST à un autre chélate de gadolinium habituellement utilisé pour visualiser les vaisseaux de l'abdomen ou des membres, la commission considère que VASOVIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres produits de la classe.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

Les produits de contraste à base de gadolinium sont des produits de première intention lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire. Les situations dans lesquelles une IRM est recommandée figurent dans le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale (2005)¹. Ces produits permettent le renforcement du contraste de l'image de certains tissus. L'utilisation de ces produits améliore la reconnaissance des structures anatomiques vasculaires par une meilleure qualité de l'image et permettent généralement de préciser le diagnostic.

VASOVIST, produit de contraste intravasculaire, se lie de manière réversible à l'albumine sérique humaine augmentant jusqu'à dix fois la relaxivité T1 du gadofosveset par rapport aux chélates de gadolinium non liés aux protéines. La fenêtre d'imagerie vasculaire est ainsi prolongée jusqu'à une heure après l'administration de ce médicament.

Cependant, en l'absence d'étude comparative avec le gadolinium extracellulaire, les données cliniques disponibles ne permettent pas de le situer dans la stratégie diagnostique.

En conséquence, VASOVIST représente un moyen diagnostique supplémentaire permettant de renforcer le contraste en ARM pour visualiser les vaisseaux de l'abdomen ou des membres.

4.4. Population cible

Qualitativement, la population cible de VASOVIST correspond à l'ensemble des situations pour lesquelles un examen diagnostique par ARM avec produit de contraste paramagnétique est recommandé pour visualiser les vaisseaux de l'abdomen et des membres, conformément au guide de bon usage des examens d'imagerie médicale (2005).

¹ Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Haute Autorité de santé, 2005

D'après de la base de données AMR², le nombre d'examens IRM avec produit de contraste pratiqués en France annuellement serait d'environ 370 000.

Selon cette même base, le nombre d'ARM représente 10% environ du nombre total d'examen avec produit de contraste soit 37 000 examens.

On ne dispose pas de la part des ARM de l'abdomen et des membres parmi les examens d'ARM en France. En Allemagne, cette part représente 55% des examens d'ARM³.

En extrapolant ce chiffre à la France, la population cible annuelle, représentée par le nombre d'examens réalisés en ARM pour visualiser les vaisseaux de l'abdomen et des membres, serait de l'ordre de 20 350 examens.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission souhaite l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des 3 présentations en B/1 flacon.

² Arlington medical report (CMA juin 2006)