

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

GADOVIST 1 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 seringue pré remplie de 5 ml (CIP : 34009 370 141 8-2)
 B/5 seringues pré remplies de 5 ml (CIP : 34009 567 175 6-9)
 B/1 seringue pré remplie de 7,5 ml (CIP : 34009 370 142 4-3)
 B/5 seringues pré remplies de 7,5 ml (CIP : 34009 567 176 2-0)
 B/1 seringue pré remplie de 10 ml (CIP : 34009 360 802 1-8)
 B/5 seringues pré remplies de 10 ml (CIP : 34009 564 570 1-4)
 B/1 seringue pré remplie de 15 ml (CIP : 34009 360 803 8-6)
 B/5 seringues pré remplies de 15 ml (CIP : 34009 564 571 8-2)
 B/5 seringues pré remplies de 20 ml (CIP : 34009 564 572 4-3)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	Gadobutrol 604,72 mg (ou 1 mmol) par mL de solution injectable Equivalent à 157,25 mg de gadolinium par mL
Code ATC (2013)	V08CA09 (produit de contraste paramagnétique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, et chez l'enfant de 2 ans et plus, pour le :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. • Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes. • Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM). • GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier. <p>Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.»</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne)	Date initiale : 12/02/2003 Rectificatifs : - 05/09/2012 : extension d'indication chez les 2-6 ans - 18/01/2013 : extension d'indication IRM des pathologies du corps entier
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 V Divers V08 Produit de contraste V08C Produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique V08CA Produit de contraste paramagnétique V08CA09 Gadobutrol

02 CONTEXTE

Cette évaluation concerne deux extensions d'indication :

- dans l'indication : IRM des pathologies du corps entier.
 - dans la population pédiatrique de 2 à 6 ans (s'appliquant à toutes les indications du produit).
- Jusqu'alors, GADOVIST n'était indiqué que chez l'enfant de 7 ans et plus.

La dernière réévaluation par la CT a été réalisée le 5 septembre 2012, dans le cadre du renouvellement quinquennal. Les conclusions ont été le maintien du SMR important dans toutes les indications.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, et chez l'enfant de 2 ans et plus, pour le :

- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.
- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.
- Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).
- GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier.

Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.»

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Chez les enfants, les besoins diagnostiques sont couverts par l'utilisation d'autres produits à base de gadolinium déjà disponibles sur le marché (cf. chapitre comparateurs).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres spécialités à base de gadolinium :

SPECIALITE	DCI	Indications
Produits non spécifiques		
DOTAREM*	acide gadotérique	Imagerie par résonance magnétique pour : - pathologies cérébrales et médullaires - pathologies du rachis - autres pathologies du corps entier (dont angiographie)
MAGNEVIST*	acide gadopentétique	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour les : - exploration cérébrales et médullaires - explorations du rachis - explorations vasculaires - autres explorations du corps entier
MULTIHANCE	gadobénate de diméglumine	Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie et du système nerveux central (SNC). Multihance est indiqué pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu. Multihance est également indiqué pour l'IRM du cerveau et de la moelle épinière, car il améliore la détection des lésions et apporte des informations diagnostiques supplémentaires comparativement à une IRM sans produit de contraste
PROHANCE*	gadotéridol	Imagerie par résonance magnétique nucléaire chez l'adulte et l'enfant : - pathologies cérébrales et médullaires - pathologies du rachis - pathologies du corps entier.
OMNISCAN*	gadodiamide	Imagerie par résonance magnétique nucléaire : Flacon de 5ml, seringues et flacons de 10ml, 15ml et 20 ml : pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, autres pathologies du corps entier (dont celles nécessitant une exploration par angiographie). Flacon de 50 ml : exploration vasculaire (angiographie).
VASOVIST	gadofosveset	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.

*Spécialités indiquées en pédiatrie

Toutes ces spécialités ont un SMR important.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres produits à base de gadolinium disponibles sur le marché. Seuls quelques produits sont indiqués chez l'enfant de 2 à 6 ans (DOTAREM, MAGNEVIST, PROHANCE, OMNISCAN).

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude en pédiatrie

Le dossier de demande de modification des conditions d'inscription repose sur l'étude 310788.

Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** était d'évaluer la pharmacocinétique : aire sous la courbe (AUC), clairance totale (Cl), volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) et le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de GADOVIST 1 mmol/ml à 0,1 mmol/kg de poids corporel chez les enfants de 2 à 17 ans.

Les **objectifs secondaires** de l'étude étaient :

- l'évaluation de la tolérance et de l'innocuité de GADOVIST à la dose standard de 0,1 mmol/kg.
- l'évaluation quantitative de l'excrétion rénale de GADOVIST pendant les 6h suivant l'administration.
- l'évaluation de la tolérance;
- l'évaluation qualitative des images obtenues au cours des examens utilisant un rehaussement du contraste par GADOVIST, d'une part en imagerie par résonance magnétique (IRM) pour le cerveau, le rachis, le foie ou les reins et d'autre part, en angiographie par résonance magnétique (ARM).

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase I/III, non-comparative, prospective, ouverte, conduite chez des enfants et des adolescents répartis dans 3 groupes d'âge différents :

- Groupe I : enfants de 2 à 6 ans
- Groupe II : enfants de 7 à 11 ans
- Groupe III : enfants de 12 à 17 ans.

L'IRM était réalisée avant et après administration de GADOVIST. Les séquences étaient prédéfinies et déterminées en fonction de la région étudiée ; elles devaient être identiques pour un même patient avant et après l'administration de GADOVIST (pré et post contraste) de façon à permettre les comparaisons.

La mesure des paramètres pharmacocinétiques était effectuée au cours d'une période de 8h suivant l'injection et les dosages étaient réalisés dans un laboratoire centralisé.

La mesure des paramètres de tolérance était effectuée au cours d'une période de 24 ± 4 h suivant l'injection.

Un suivi téléphonique était réalisé 7 ± 1 jours après l'administration de GADOVIST.

- **Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion**

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- enfants (garçon ou fille) âgés de 2 à 17 ans,
- examen programmé d'IRM/ARM avec produit de contraste concernant le cerveau, le rachis, le foie et/ou les reins.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Patient dans un état clinique instable pouvant perturber les paramètres de tolérance mesurés dans le cadre de l'étude,
- Administration d'un autre produit de contraste dans les 30h précédant l'administration de GADOVIST ou au cours de la période de suivi de 24h,
- Modification d'un protocole de chimiothérapie, récente ($\leq 48h$) ou à venir dans les 24h suivant l'administration,
- Intervention prévue pendant l'étude ou dans les 24h suivant l'administration de GADOVIST,
- Patients avec des malformations ou arythmies cardiaques congénitales ou acquises, sujet avec un syndrome du QT long congénital, ou antécédents familiaux de ce syndrome, ainsi que tout traitement connu pour provoquer un allongement de l'intervalle QT,
- Patient avec une pathologie cardiaque ou hypokaliémie non contrôlée,
- Contre-indication à la réalisation d'une IRM (ou ARM),
- Insuffisance rénale (Débit de Filtration Glomérulaire $< 80\%$ de la normale),
- Antécédents de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde,
- Adolescentes enceintes ou allaitantes ou absence de test de grossesse urinaire négatif pour les adolescentes pubères.

Le produit à l'étude a été administré selon la posologie de l'AMM.

- **Tests statistiques et calcul du nombre de sujets nécessaires**

Les études cliniques précédentes avaient montré chez l'adulte que la pharmacocinétique de GADOVIST pouvait être modélisée et décrite selon des méthodes de cinétique de population. A partir des données connues, des simulations ont permis de déterminer qu'un nombre total de 120 sujets (40 par groupe) permettrait de décrire la pharmacocinétique de GADOVIST dans une population pédiatrique avec 3 échantillons par patient. De plus, ce nombre paraissait pertinent pour l'évaluation de la tolérance. Avec un taux attendu de 15% de sorties d'étude, il a finalement été fixé à 140 le nombre total de sujets à inclure.

Résultats

- Population étudiée

Au total, 140 patients ont été inclus (dont 48, 44 et 48 dans les groupes d'âge I, II et III). Parmi ces patients, 2 n'ont jamais reçu de GADOVIST.

La population *Full Analysis Set* (FAS) concernait 138 patients (46, 44 et 48 dans les groupes d'âge I, II et III).

La population *Per Protocole* (PP) comprenait 135 patients (45, 42 et 48 dans les groupes I, II et III).

Six patients sont sortis d'étude prématurément, c'est à dire qu'il n'a pas été possible de disposer chez ces derniers de données recueillies après 7 jours (5 patients ayant débuté une chimiothérapie et 1 patient ayant été perdu de vue).

- Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Au total, 138 enfants (dont 96,4% d'origine caucasienne) ayant reçu une administration de GADOVIST ont été inclus dans la population FAS. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques des patients dans la population FAS

	Groupe I 2 – 6 ans N = 46	Groupe II 7 – 11 ans N = 44	Groupe III 12 – 17 ans N = 48	Total N = 138
Age (Moyenne ± DS) Etendue (années)	3,7 ± 1,46 2 - 6	9,0 ± 1,38 7 - 11	14,7 ± 1,80 12 - 17	9,2 ± 4,83 2 -17
Taille (Moyenne ± DS) Etendue (cm)	103,76 ± 13,94 87 – 132,5	136,66 ± 9,89 117 - 155	162,97 ± 10,57 137 - 187	134,84 ± 27,12 87 - 187
Poids (Moyenne ± DS) Etendue (kg)	17,49 ± 5,43 10,7 – 31,3	33,75 ± 8,96 20,5 - 62	57,19 ± 14,25 32,9 – 96,9	36,48 ± 19,45 10,7 – 96,9
IMC (Moyenne ± DS) Etendue	15,93 ± 1,76 12,94 – 19,72	17,81 ± 2,84 11,7 – 27,01	21,42 ± 4,52 15,7 – 34,68	18,44 ± 3,99 11,7 – 34,68

L'examen programmé était une IRM pour 97,8% des patients et une ARM pour 2,2% (3 patients). Par ailleurs, 83,3% des IRM concernaient le cerveau, 10,1% le rachis, 6,5% les reins et 2,9% le foie. Les données manquantes représentaient 2,2%. A noter que le pourcentage dépasse les 100%, certains sujets pouvant avoir une IRM de plusieurs organes.

Les anomalies les plus fréquemment répertoriées à l'inclusion étaient :

- Affections du système nerveux: 54,3%
- Néoplasies : 33,3%
- Infections et infestations : 18,1%
- Affections congénitales, familiales et génétiques : 17,4%
- Affections de la peau et du tissu sous cutané : 15,9%
- Affections du système immunitaire : 13,8%

- **Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques (critère principal)**

Les résultats concernant les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques n'ont pas été modifiés lors de la ré-analyse des données de l'étude 310788. Ils ont déjà été évalués par la Commission de la transparence dans son avis du 19 janvier 2011.

- **Résultats sur les critères secondaires**

○ **Résultats sur l'excrétion urinaire**

L'analyse des échantillons a porté sur 97 patients, 22 sujets âgés entre 2 et 6 ans, 34 âgés entre 7 et 11 ans, 41 âgés entre 12 et 17 ans.

En comparant les trois groupes d'âge, il n'y a eu aucune différence dans le taux de d'élimination moyen / médian du gadolinium dans l'urine. La variabilité interindividuelle était plus élevée dans le groupe d'âge 2-6 ans avec un coefficient de variation de 43,8% comparé aux coefficients de variation respectivement de 28,2% et de 26,4% dans les groupes d'âge II (7-11 ans) et III (12-17). Cette variabilité plus importante dans la classe d'âge 2-6 ans s'expliquerait par la difficulté du recueil quantitatif de l'urine chez de très jeunes enfants, selon les auteurs.

○ **Résultats sur l'analyse qualitative des images**

Les résultats sur l'analyse qualitative des images sont inchangés par rapport aux résultats évalués par la Commission de la transparence dans l'avis du 19 janvier 2011 : « L'efficacité diagnostique de GADOVIST, fondée sur l'évaluation qualitative des images, a été démontrée pour l'ensemble des critères de l'étude 310788 (qualité diagnostique et technique des images, qualité du contraste, présence de lésions pathologiques, qualité des lésions/des vaisseaux, visualisation de la morphologie interne des lésions, degré de rehaussement du contraste pour chaque lésion et diagnostic iconographique *versus* diagnostic définitif). Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les trois groupes d'âge prédéfinis (2 à 6 ans, 7 à 11 ans et 12 à 17 ans). Le critère principal

de l'étude ne constituait pas un critère clinique, la qualité de l'imagerie était un critère secondaire de celle-ci.

Il aurait été souhaitable que le laboratoire fournisse une étude clinique comparant Gadovist à un autre produit de contraste à base de gadolinium dans ces indications en pédiatrie ».

Au total, il aurait été préférable que l'objectif principal de cette étude soit l'étude des performances diagnostiques du produit de contraste utilisé en IRM et non la seule pharmacocinétique.

7.1.2 Données issues de la revue de la littérature

Le socle de la demande d'extension d'indication de GADOVIST dans l'IRM des pathologies du corps entier a reposé principalement sur l'annexe 1 de la recommandation du CHMP concernant l'évaluation des agents diagnostiques (CPMP/EWP/1119/98 REV.1), notamment lorsque « l'usage médical est bien établi ». Ainsi, dès lors que l'efficacité du produit de contraste est démontrée dans l'imagerie d'un certain nombre d'organes-cibles majeurs (système nerveux central, foie, reins, compartiment vasculaire), l'indication « pathologies du corps entier » peut être octroyée.

Un dossier bibliographique a été composé par le laboratoire, présentant les éléments suivants :

- une ré-analyse d'une étude de phase III réalisée en 1995 (étude 94055/99012) répondant aux exigences actuelles concernant la sensibilité et la spécificité des examens IRM rehaussés ou non par GADOVIST. Cette étude évaluait l'intérêt de l'utilisation de GADOVIST dans différentes parties du corps¹,
- une revue de la littérature^{2,3} effectuée dans le but d'évaluer la qualité et la précision du diagnostic de l'IRM avec GADOVIST.

07.2 Tolérance

7.2.1 Dans les études cliniques

Les données de tolérance sont issues de la même étude clinique 310788 et ne sont pas modifiées par rapport à celles présentées dans le dossier soumis en mai 2010 pour l'extension d'indication chez les enfants âgés de 7 à 17 ans et évalués par la Commission de la transparence dans son avis du 19 janvier 2011.

7.2.2 Données de pharmacovigilance

L'analyse des données de pharmacovigilance au cours de la période du 27 Février 2007 au 26 Février 2012 a été présentée dans le cadre de cinq rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), résumés dans deux « *Summary Bridging Report* » (SBR) :

- SBR du 27 Février 2007 au 26 Février 2010 (PSUR n°14 couvre la période du 27 Fév. 2007 au 26 Fév. 2008, PSUR n°15 couvre la période du 27 Fév. 2008 au 26 Fév. 2009 et PSUR n°16 couvrant la période du 27 Fév. 2009 au 26 Fév. 2010).
- SBR du 27 Février 2009 au 26 Février 2012 (PSUR n°16 couvre la période du 27 Fév. 2009 au 26 Fév. 2010, PSUR n°17 couvre la période du 27 Fév. 2010 au 26 Fév. 2011 et PSUR n°18 couvrant la période du 27 Fév. 2011 au 26 Fév. 2012).

¹ Etude décrite dans l'avis de la Commission de transparence du 20 février 2008

² Schmitz AC, Peters NH, Veldhuis WB, Gallardo AM, van Diest PJ, Stapper G, van Hillegersberg R, Mali WP, van den Bosch MA. Contrast-enhanced 3.0-T breast MRI for characterization of breast lesions: increased specificity by using vascular maps. *Eur Radiol* 2008. 18 :355-364

³ Sipola P, Ruuskanen A, Yawu L, Husso M, Vanninen R, Hippeläinen M, Manninen H. Preinterventional quantitative magnetic resonance imaging predicts uterus and leiomyoma size reduction after uterine artery embolization. *J Magn Reson Imaging*. 2010 ; 31 :617-24.

Le nombre de patients exposés au gadobutrol depuis le lancement en 1999 jusqu'à la date de clôture du dernier PSUR en février 2012 a été estimé à 9 840 994. Au total, 1 965 cas médicalement confirmés ont été enregistrés dans le monde depuis la première administration.

Entre le 27 février 2007 et le 26 février 2012, le nombre de patients exposés a été estimé à 9 098 159. Au cours de cette période 1862 cas dont 1772 confirmés médicalement ont été rapportés. Parmi eux, 1242 ne présentaient pas de critère de gravité. A noter que 16 cas ont été d'évolution fatale. Un lien avec l'exposition au gadobutrol n'a pu être établi pour 6 d'entre eux. Les autres raisons de décès ont été un choc anaphylactique (5 cas), une hémorragie gastro-intestinale (1 cas), une hémorragie pulmonaire au cours d'un cathétérisme cardiaque (1 cas), une aggravation de la pathologie sous-jacente ou la présence de facteurs de risque associé (3 cas).

07.3 Données de Prescription

Le produit n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels de prescription.

07.4 Stratégie diagnostique⁴

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 (2013)⁵. 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.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à une supériorité de GADOVIST par rapport aux autres sels de gadolinium ni en termes de performances diagnostiques ni en termes de tolérance.

En conséquence, GADOVIST représente un moyen diagnostique supplémentaire permettant de renforcer le contraste en IRM des organes ciblés chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.

⁵ Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Haute Autorité de santé, SFR, SFMN 2013, consultable sur <http://gbu.radiologie.fr/>

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.
- ▶ Ce produit est un produit de contraste paramagnétique à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans le renforcement du contraste en IRM est important.
- ▶ Cette spécialité est un produit de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques (DOTAREM, MAGNEVIST, OMNISCAN PROHANCE, en particulier autorisés chez l'enfant).

▶ Intérêt de santé publique

En l'absence de données concernant l'impact de GADOVIST sur la santé de la population et compte tenu des données disponibles qui ne permettent pas d'attendre de cette spécialité un apport diagnostique supplémentaire par rapport aux autres produits de contraste à base de gadolinium utilisés pour l'exploration IRM, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour GADOVIST dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces différentes informations, le service médical rendu de la spécialité GADOVIST utilisé à titre de diagnostic chez l'enfant de 2 ans et plus dans ses différentes indications d'imagerie et dans l'imagerie des pathologies du corps entier est important.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

GADOVIST n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives disponibles.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de la spécialité GADOVIST sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les extensions d'indications : IRM des pathologies du corps entier et chez l'enfant de plus de 2 ans.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▶ **Conditionnement**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.