



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 mai 2009

MULTIHANCE 0,5 mmol/ml solution injectable en flacon verre

Flacon de 5 ml (CIP : 347 411-2)

Flacon de 10 ml (CIP : 347 412-9)

Flacon de 15 ml (CIP : 347 413-5)

Flacon de 20 ml (CIP : 347 414-1)

Laboratoires BRACCO IMAGING FRANCE

Gadobénate de diméglumine

Code ATC : V08CA08

Liste II

Date de l'AMM initiale : 02/06/1998

Rectificatif pour l'indication à évaluer : 10/07/2008.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités dans l'extension d'indication « Angiographie par résonance magnétique (ARM) où il améliore l'exactitude diagnostique pour la détection de la maladie vasculaire sténo-occlusive cliniquement significative lorsqu'une pathologie vasculaire des artères abdominales ou périphériques est suspectée ou connue ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Gadobénate de diméglumine

1.2. Indications

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et indiqué dans :

- IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques lorsqu'un cancer hépatique secondaire ou primitif (carcinome hépatocellulaire) est suspecté ou connu.
- IRM du cerveau et de la moelle épinière où il améliore la détection des lésions et apporte des informations diagnostiques supplémentaires comparativement à une IRM sans produit de contraste.
- **Angiographie par résonance magnétique (ARM) où il améliore l'exactitude diagnostique pour la détection de la maladie vasculaire sténo-occlusive cliniquement significative lorsqu'une pathologie vasculaire des artères abdominales ou périphériques est suspectée ou connue. »**

1.3. Posologie

« ARM :

La dose recommandée chez l'adulte est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 ml/kg de la solution 0,5 M.

Multihance doit être introduit dans la seringue immédiatement avant l'injection et ne doit pas être dilué. Tout reliquat éventuel doit être jeté et ne doit pas être utilisé pour d'autres examens IRM. Pour diminuer le risque d'extravasation de Multihance dans les tissus mous environnants, il est conseillé de s'assurer de la bonne disposition de l'aiguille ou de la canule dans la veine.[...]

ARM : le produit doit être administré par voie intraveineuse en bolus, soit manuellement, soit à l'aide d'un injecteur automatique.

L'injection doit être suivie d'un embol de chlorure de sodium à 0,9 %.

Acquisition des images post-contraste :

ARM	Immédiatement après l'administration, avec un délai d'acquisition calculé sur la base du bolus test ou par la technique de détection automatique du bolus. Si la détection automatique du contraste en séquence pulsée n'est pas utilisée, alors l'injection d'un bolus test de 2 ml de produit au maximum devra être réalisée pour calculer le timing d'acquisition adéquat.
-----	--

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Multihance n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de Multihance dans cette population n'est pas recommandée. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

V	: divers
V08	: produits de contraste
V08C	: produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique
V08CA	: produits de contraste paramagnétiques
V08CA08	: acide gadobénique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il s'agit des produits de contraste contenant un chélate de gadolinium et indiqués dans l'ARM. Ces produits sont les suivants :

- DOTAREM (acide gadotérique) : indiqué dans l'IRM pour pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).
- GADOVIST (gadobutrol) : indiqué dans l'IRM des pathologies cérébrales et du rachis ainsi que dans l'IRM des pathologies nécessitant une exploration par angiographie.
- MAGNEVIST (acide gadopentétique) : indiqué dans l'IRM pour explorations cérébrales et médullaires, du rachis, explorations vasculaires, autres explorations du corps entier.
- OMNISCAN (gadodiamide) : indiqué dans l'IRM pour pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, et autres pathologies du corps entier (dont celles nécessitant une exploration par angiographie).
- PROHANCE (gadotéridol) : indiqué dans l'IRM chez l'adulte et chez l'enfant en pathologies cérébrale et médullaire ; pathologie du rachis ; pathologies du corps entier.
- VASOVIST (gadofosvését trisodique) : 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.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

- Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Les études cliniques *versus* placebo

Trois études contrôlées de phase III avec comparaison intra-individuelle ont été versées au dossier : l'une incluant 293 patients a porté sur l'examen des artères rénales (43,779-11), l'autre incluant 287 patients a porté sur l'examen des artères périphériques (MH-103), et enfin une étude incluant 164 patients a porté sur l'examen des artères du pied (MH-104).

3.1.1.1 Etude 43,779-11

Objectifs :

- 1) démontrer la supériorité en termes de sensibilité pour la détection de la maladie sténo-occlusive des artères rénales cliniquement significative (c'est-à-dire une occlusion ou sténose de 51 à 99 %) de l'ARM avec MULTIHANCE par rapport à l'ARM sans produit de contraste, en utilisant l'angiographie numérisée comme examen de référence
- 2) évaluer le profil de tolérance de MULTIHANCE.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective ouverte, et correspondant à une comparaison intra-patient de l'ARM avec MULTIHANCE *versus* l'ARM sans contraste dans les territoires artériels abdominal et rénal.

Critères d'inclusion : patients d'au moins 18 ans, ayant une maladie rénovasculaire connue ou suspectée¹. Les patients devaient avoir subi ou devoir subir une angiographie numérisée dans les 30 jours précédant ou suivant l'investigation avec MULTIHANCE. Les patients devaient être cliniquement stables et n'être soumis à aucune intervention thérapeutique pour la maladie vasculaire concernée entre le moment de l'ARM et celui de l'angiographie numérisée.

Critères de jugement :

Critère principal : sensibilité pour détecter la maladie sténo-occlusive significative à partir des évaluations hors-site ou sur site des images d'ARM sans contraste, d'ARM avec MULTIHANCE et d'angiographie numérisée.

La lecture de l'ARM a été réalisée par un praticien ignorant les résultats de l'angiographie numérisée. La qualité de la visualisation de chaque segment artériel a été évaluée selon l'échelle suivante : 1 = segment visualisé de manière nette et continue ; 2 = segment visualisé de manière médiocre et discontinue, la détection ou l'exclusion d'une sténose étant possible ; 3 = segment visualisé de manière médiocre et discontinue, la détection ou l'exclusion d'une sténose étant impossible ; 4 = segment non visualisé (un score ≥ 3 mettait fin à l'évaluation). Puis, pour chaque segment, la présence et le degré d'une sténose devaient être évalués.

L'évaluation hors site de l'ARM a été réalisée par 3 lecteurs indépendants. La qualité technique de chaque segment visualisé a été déterminée (1 = techniquement satisfaisant, 2 = techniquement insuffisant).

¹ Les patients devaient avoir, soit une HTA sévère (PAD > 100 mmHg), soit une HTA réfractaire, soit l'aggravation brutale d'une HTA connue, soit la survenue brutale d'une HTA (chez les patients de moins de 35 ans), soit une insuffisance rénale progressive, et/ou des anomalies sur l'angiographie numérisée, à l'échographie doppler, à la tomo-angiographie, ou autre procédure diagnostique.

L'évaluation *in situ* de l'angiographie numérisée a été réalisée par un praticien différent de celui responsable de l'évaluation de l'ARM et ignorant les résultats de l'ARM.

Un praticien indépendant, expérimenté en angiographie conventionnelle et ignorant toutes les données cliniques et d'imagerie, a évalué hors site les images d'angiographie numérisée selon les mêmes critères.

Le test de Mc Nemar a été utilisé pour tester l'équivalence des 2 modalités d'ARM en termes de sensibilité, spécificité et de précision pour la détection des lésions sténo-occlusives cliniquement significatives, au seuil de 5% en test bilatéral.

Résultats :

Efficacité diagnostique

Au total, 293 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et de tolérance : 154 hommes (52,6 %) et 139 femmes (47,4 %). L'âge moyen a été de 61 ans (extrêmes : 18 - 93 ans). Le volume moyen de MULTIHANCE injecté aux 293 patients inclus a été de 15 ml, soit 0,2 ml/kg, et la dose moyenne de 0,1 mmol/kg.

Au total, 268 patients (91,5 %) ont bénéficié à la fois d'une procédure d'ARM et d'une angiographie numérisée et ont été pris en compte dans l'analyse des performances diagnostiques.

En termes de sensibilité, la différence entre les 2 modalités d'ARM a été comprise entre 29,7 et 51,1 %. [cf. tableau 1].

Tableau 1 : Performances diagnostiques du MULTIHANCE comparativement à l'angiographie numérisée-artères rénales principales

	Lecteur 1		Lecteur 2		Lecteur 3		Sur site	
	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance
Se	28,2 %	60,1 %*	33,2 %	74,5 %*	44,2 %	73,9 %*	33 %	84,1 %*
Sp	67,5 %	93,1 %*	87,1 %	94,7 %*	77,7 %	89,4 %*	60,2 %	87,7 %*
fiabilité	52,5 %	80,4 %*	66,3 %	86,9 %*	64,9 %	83,4 %*	50,7 %	86,4 %*

* différence statistiquement significative par rapport à l'ARM sans contraste (test de Mc Nemar)

Les 3 lecteurs ont eu une évaluation concordante pour tous les segments dans 79,9 % des cas avec MULTIHANCE *versus* 57,0 % pour les images sans contraste.

Pour les 3 lecteurs et pour les artères rénales principales, les taux d'échecs ont été compris entre 1,9 et 2,8 % pour l'ARM avec MULTIHANCE contre 14,1 et 29 % pour l'ARM sans contraste ($p < 0,001$).

Tolérance

Au total, 49 patients sur 293 (16,7%) ont eu des événements indésirables (EI). Des EI considérés comme imputables au produit ont été observés chez 9,2% des patients. Douze patients (4,1%) ont eu 13 EI locaux dont 8 (2,7%) ont été considérés comme imputables au produit. Aucune interruption de l'étude en relation avec un EI n'a été notée.

Les EI le plus souvent rapportés (indépendamment de leur relation de causalité) ont été : une asthénie, des ecchymoses cutanées au point d'injection et une dysgueusie (1,4 % pour chaque EI) ; des nausées, des céphalées et des hypotensions (1 % pour chaque EI) ont été également observés.

3.1.1.2 Etude MH-103 (artères périphériques)

Objectifs :

- 1) démontrer la supériorité de l'ARM avec MULTIHANCE *versus* l'ARM sans contraste en termes de sensibilité globale pour la détection de la maladie sténo-occlusive cliniquement significative (occlusion ou sténose de 51 à 99 %) des artères périphériques, en prenant l'angiographie numérisée comme examen de référence ;
- 2) évaluer la tolérance du MULTIHANCE.

Méthode :

Il s'agit d'une étude ouverte, et correspondant à une comparaison intra-patient de l'ARM avec MULTIHANCE *versus* l'ARM sans contraste dans le territoire artériel périphérique (carrefour aorto-iliaque et membres inférieurs).

Critères d'inclusion : les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir une maladie sténo-occlusive des artères périphériques connue ou suspectée sur les données cliniques ou sur l'échographie, avoir subi ou devant subir une angiographie numérisée conforme aux standards dans les 30 jours précédant ou suivant l'investigation avec MULTIHANCE, n'avoir reçu aucune intervention thérapeutique pour la maladie vasculaire concernée dans le territoire considéré et être restés stables sur le plan clinique entre l'ARM et l'angiographie numérisée.

Evaluation :

L'évaluation sur site de l'ARM a été réalisée par un praticien expérimenté ignorant les résultats de l'angiographie numérisée. La qualité de la visualisation de chaque segment artériel a été évaluée selon l'échelle suivante : 1 = segment visualisé de manière nette et continue ; 2 = segment visualisé mais de manière médiocre et discontinue, la détection ou l'exclusion d'une sténose étant possible ; 3 = segment visualisé mais de manière médiocre et discontinue, la détection ou l'exclusion d'une sténose étant impossible ; 4 = segment non visualisé. Un score de 3 ou 4 mettait fin à l'évaluation. Ensuite, pour chaque segment, la présence et le degré d'une sténose devaient être évalués. La présence d'une circulation collatérale, ainsi que la présence et la nature des pathologies associées devaient être évaluées sur chaque segment.

L'évaluation hors site de l'ARM a été réalisée par 3 lecteurs expérimentés et indépendants. La qualité technique de chaque segment visualisé a été déterminée (1 = techniquement satisfaisant, 2 = techniquement insuffisant).

L'évaluation sur site de l'angiographie numérisée a été réalisée par un praticien différent de celui responsable de l'évaluation de l'ARM et ignorant les résultats de l'ARM.

Un praticien indépendant, expérimenté en angiographie conventionnelle, et ignorant toutes les données cliniques et d'imagerie, a évalué hors-site les images d'angiographie numérisée selon les mêmes critères.

L'analyse de l'efficacité a porté sur la sensibilité pour détecter la maladie sténo-occlusive significative (≥ 51 %) à l'échelon segmentaire sur les artères iliofémorales, sur la base des évaluations des images d'ARM sans contraste, d'ARM avec MULTIHANCE et d'angiographie numérisée (critère principal d'évaluation).

La concordance inter-lecteurs pour détecter et quantifier la sténose au niveau segmentaire au cours de l'ARM a été évaluée.

Résultats :

Efficacité diagnostique

Au total, 287 patients ont été inclus, dont 207 hommes (72,1 %). L'âge moyen a été de 65,7 (40-93) ans, et 59,6 % des patients avaient 65 ans ou plus. A l'inclusion, 99,3 % des patients avaient une claudication, des douleurs ischémiques de repos, une ulcération ou une gangrène, et 80,8 % des patients avaient une maladie artérielle périphérique modérée à sévère.

Le volume moyen de MULTIHANCE injecté aux 287 patients inclus a été de 15,268 ml, soit 0,204 ml/kg, et la dose moyenne de 0,102 mmol/kg.

En termes de sensibilité, la différence entre les 2 modalités d'ARM a été comprise entre 17,7 et 24,9 %. En termes de spécificité, la différence était comprise entre 5,0 et 27,4 % ($p < 0,001$). En termes de fiabilité, cette différence a été comprise 9,9 et 26,1% ($p < 0,001$) [cf. tableau 2].

Tableau 2 : Performances diagnostiques du MULTIHANCE comparativement à l'angiographie numérisée -artères iliofémorales

	Lecteur 1		Lecteur 2		Lecteur 3		Sur site	
	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance
Se	33,2 %	54 %*	62,8 %	80,9 %*	42 %	67,4 %*	39,9 %	61,6 %*
Sp	79,4 %	95,3 %*	74,3 %	89,7 %*	88,9 %	94 %*	59,4 %	86,9 %*
fiabilité	68,0 %	85 %*	71,4 %	87,5 %*	77,3 %	87,4 %*	55 %	81,3 %*

* différence statistiquement significative par rapport à l'ARM sans contraste (test de Mc Nemar)

Les 3 lecteurs ont eu une évaluation concordante pour tous les segments dans 82 % des cas avec MULTIHANCE *versus* 65,2 % pour les images sans contraste.

Tolérance

Sur un total de 287 patients, 30 (10,5 %) ont eu 43 événements indésirables (EI). Ces EI ont été d'intensité légère à modérée. Vingt-deux patients (7,7 %) ont eu des EI considérés comme imputables au produit ; 2,4 % des patients ont rapporté 7 EI locaux, dont 6 (2,1 %) ont été considérés comme imputables au produit. Aucun EI grave, aucune interruption de l'étude en relation avec un EI n'a été observé.

Les EI les plus souvent rapportés (indépendamment de leur lien de causalité) ont été : sensation de chaleur au point d'injection (1,7 %), élévation de la pression artérielle systolique (1,4 %), de la pression artérielle diastolique (1 %).

3.1.1.3 Etude MH-104 (artères pédieuses)

Objectif :

Comparer les performances de l'ARM avec MULTIHANCE *versus* l'ARM sans contraste pour la détection des sténoses cliniquement significatives des artères pédieuses.

Méthode :

Il s'agit d'un essai ouvert avec comparaison intra-individuelle de l'ARM sans contraste et de l'ARM avec MULTIHANCE, en utilisant pour examen de référence, l'angiographie numérisée. Le territoire vasculaire exploré était situé entre une ligne passant à 5 cm au-dessus de l'articulation tibiotarsienne d'une part et les articulations métatarsophalangiennes les plus distales d'autre part.

Une sténose de 50 % a été considérée comme cliniquement significative.

Critères d'inclusion :

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans et avaient soit une claudication intermittente, soit un tableau d'ischémie menaçant la jambe avec des manifestations

douloureuses au repos, ou une perte de substance modérée, ou encore une perte de substance majeure, sur au moins un pied.

Evaluation :

Toutes les images ont été évaluées par des lecteurs indépendants des centres investigateurs et du promoteur, et ignorant les données cliniques et radiologiques des patients.

Le critère principal d'évaluation a été la qualité globale de visualisation des artères du pied. Les critères secondaires ont comporté l'analyse de la sensibilité, de la spécificité, de la précision, des valeurs prédictives. Etaient également évalués : l'apport de l'ARM avec MULTIHANCE *versus* l'ARM sans contraste en matière de qualité de visualisation des artères du pied au niveau segmentaire, de taux d'échecs techniques, de détection d'une circulation collatérale, et de détection d'une pathologie associée comparativement à l'angiographie numérisée ;

Les lecteurs hors sites ont évalué la qualité globale de visualisation des segments artériels prédéfinis (critère d'évaluation primaire) à l'aide de l'échelle suivante :

- 1 : aucun segment visible ;
- 2 : visualisation partielle, incomplète et non diagnostique (jusqu'à 50% des segments sont visualisés, mais avec une définition médiocre, discontinue et insuffisante pour le diagnostic) ;
- 3 : visualisation diagnostique partielle (50% seulement des segments sont suffisamment visualisés pour une évaluation diagnostique) ;
- 4 : tous les segments sont visualisés, mais définis de façon médiocre et discontinue, le diagnostic reste possible ;
- 5 : tous les segments sont visualisés nettement et de façon continue avec une qualité suffisante ;
- 6 : tous les segments sont visualisés nettement et de façon continue avec une qualité excellente.

Analyse statistique :

La population de l'analyse du critère d'évaluation principal a comporté tous les patients ayant reçu le produit et subi toutes les séquences d'imagerie avant et après l'injection. La performance diagnostique a été évaluée chez tous les patients qui ont reçu le produit et pour lesquels on disposait d'images d'angiographie numérisée techniquement satisfaisantes.

Critère principal d'évaluation : qualité de visualisation globale et segmentaire des artères du pied pour chaque patient.

Résultats :

Efficacité :

Les performances diagnostiques ont été évaluées chez 163 patients (*critères secondaires d'évaluation*).

Les évaluations sur site, comme les évaluations « en aveugle » hors sites, ont montré que la précision diagnostique globale était améliorée en raison d'une augmentation significative à la fois de la sensibilité et de la spécificité [cf. tableau 3].

- la sensibilité de l'ARM avec MULTIHANCE pour la détection de la maladie sténo-occlusive a été significativement supérieure à celle de l'ARM sans contraste pour les lecteurs hors sites ($p < 0,001$);
- la différence en termes de spécificité entre l'ARM avec MULTIHANCE et l'ARM sans contraste a été statistiquement significative ($p < 0,001$) pour tous les lecteurs;
- la différence dans la précision globale entre l'ARM avec MULTIHANCE et l'ARM sans contraste a été statistiquement significative ($p < 0,001$) pour tous les lecteurs.

Tableau 3 : Performances diagnostiques du MULTIHANCE comparativement à l'angiographie numérisée -artères pédieuses

	Lecteur 1		Lecteur 2		Lecteur 3		Sur site	
	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance	ARM sans contraste	ARM avec Multihance
Se	7,9 %	60,9 %*	41,2 %	56,7 %*	3,5 %	42,9 %*	24 %	51 %*
Sp	17,8 %	62,5 %*	30,2 %	66,4 %*	16,4 %	45,5 %*	22,6 %	64,4 %*
fiabilité	13,4 %	61,7 %*	35,3 %	62,1 %*	10,5 %	44,3 %*	23,4 %	57,4 %*

* différence statistiquement significative par rapport à l'ARM sans contraste (test de Mc Nemar)

*** Tolérance :**

Au total, 8 patients sur 164 (4,9 %) ont eu des événements indésirables (EI). Tous ont été d'intensité légère à modérée. Six patients ont eu des EI considérés comme imputables au produit administré. Aucun patient n'a rapporté d'EI local, n'est décédé, n'a présenté un EI grave ou n'est sorti d'essai en raison d'un EI. L'événement indésirable le plus souvent rapporté a été les nausées (1,2 %).

3.1.2 Les études cliniques *versus* comparateur actif

3.1.2.1 Etude BBG605

Cette étude de phase I a comparé le MULTIHANCE et le MAGNEVIST, administrés à la même dose de 0,1 mmol/kg, pour l'examen du carrefour aortoiliaque et des artères des membres inférieurs chez 21 volontaires sains.

L'objectif a été la comparaison intra-patient des 2 chélates de gadolinium au cours de l'examen étagé des territoires artériels des membres inférieurs.

L'efficacité a été évaluée en termes de qualité technique : le critère d'évaluation principal a été le rapport signal/bruit mesuré au niveau de 9 segments vasculaires, depuis l'aorte abdominale jusqu'aux troncs tibiopéroniers.

Compte tenu du caractère non clinique de ce critère, les résultats de cette étude ne seront pas décrits.

3.1.2.2 Etude B19036/052

Une étude de phase II (B19036/052) a comparé le MULTIHANCE au MAGNEVIST dans l'examen des artères rénales.

Objectifs :

L'objectif a été de comparer l'apport du MULTIHANCE (0,1 mmol/kg) et du MAGNEVIST (0,2 mmol/kg) sur les performances techniques de l'ARM avec contraste, à la fois en termes quantitatif et qualitatif.

Méthode :

Essai randomisé, réalisé en double insu et plan croisé chez des patients justifiant d'une ARM des artères rénales.

Patients :

Patients adultes ayant une pathologie sténo-occlusive connue ou suspectée des artères rénales justifiant une ARM.

Evaluation :

Efficacité :

Le territoire examiné correspondait à l'aorte abdominale et aux artères rénales. Ce territoire a été divisé en 9 segments vasculaires comme suit : ostium des artères rénales droite et gauche (2 segments), artères rénales proximales droite et gauche (2 segments), artères rénales distales droite et gauche (2 segments), artères rénales segmentaires droites et gauches (2 segments) et aorte abdominale (1 segment).

La qualité diagnostique a été évaluée pour chacun des segments².

L'évaluation quantitative des images obtenues (rapport signal/bruit des vaisseaux et rapport contraste/bruit des vaisseaux et des muscles) a été réalisée pour les régions d'intérêt sur les segments aortiques supra-, juxta- et infra-rénaux et sur le muscle psoas. Les critères d'évaluation n'étant pas cliniques, les résultats d'efficacité ne seront pas décrits.

Résultats :

Patients

Au total, 41 patients (20 hommes) ont reçu un (n=6) ou les 2 (n=35) produits de contraste. L'âge moyen a été de 59,1 (23 à 92) ans, et le poids moyen de 74 kg. Aucune différence n'a été notée entre les 2 groupes issus de la randomisation. Seuls 35 patients ont reçu les 2 produits, 3 patients n'ayant reçu que MULTIHANCE et 3 patients que MAGNEVIST.

Aucune différence significative n'a été observée entre MULTIHANCE 0,1 mmol/kg et MAGNEVIST 0,2 mmol/kg sur la qualité moyenne des images.

Tolérance

Après injection de MULTIHANCE, 2 patients sur 38 (5,3%) ont eu des événements indésirables (EI) : un patient a eu des nausées (EI probablement imputable) et un autre, un embolie de cholestérol en cours de procédure de revascularisation (EI jugé comme non imputable). Après injection de MAGNEVIST, 1 patient sur 38 (2,6 %) a eu des EI.

3.2. Conclusion

Dans les études cliniques de phase III en ARM des artères allant du territoire supra-aortique jusqu'à la circulation pédieuse, les lecteurs hors-site ont noté avec MULTIHANCE 0,1 mmol/kg une amélioration de la précision diagnostique allant de 10 à 33 % pour la détection des maladies sténo-occlusives cliniquement significatives (c'est-à-dire sténose de plus de 51 % ou de plus de 60 % selon le territoire vasculaire) comparativement à l'ARM sans contraste, prenant pour examen de référence, l'angiographie conventionnelle.

Sur l'ensemble des études, l'analyse de la tolérance a montré un profil comparable à celui des autres produits de contraste à base de chélates de gadolinium indiqués dans l'ARM. Les événements indésirables le plus souvent rapportés ont été les nausées, les céphalées, une sensation de chaleur au point d'injection.

La Commission regrette l'absence d'étude de phase III comparant les performances diagnostiques de MULTIHANCE utilisé dans l'ARM à celles de MAGNEVIST dans la même indication.

² La qualité diagnostique a été évaluée à l'aide de l'échelle suivante pour chacun des segments :

0 : information diagnostique très pauvre, de telle sorte qu'il est impossible de détecter ou d'exclure des lésions vasculaires ;

1a : information diagnostique de moyenne qualité, des lésions vasculaires sont possiblement absentes ;

1p : information diagnostique de moyenne qualité, des lésions vasculaires sont possiblement présentes ;

2a : information diagnostique de qualité satisfaisante, des lésions vasculaires sont définitivement absentes ;

2p : information diagnostique de qualité satisfaisante, des lésions vasculaires sont définitivement présentes.

Le critère d'évaluation principal correspondait au score total de qualité diagnostique obtenu par sommation des scores de chaque segment pour chaque patient (score maximum possible : 18).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Angiographie (ARM)

Le caractère de gravité des affections concernées est défini en fonction des résultats de l'exploration diagnostique.

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

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

Il existe des alternatives diagnostiques.

Intérêt de santé publique : en l'absence de critère permettant d'évaluer l'impact en termes de morbidité de MULTIHANCE, et compte tenu de la disponibilité d'autres produits de contraste pour angiographie par résonance magnétique auxquels MULTIHANCE n'a pas été comparé lors d'étude de Phase III, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour MULTIHANCE.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à une supériorité de MULTIHANCE par rapport aux autres sels de gadolinium en termes de performances diagnostiques, en ARM.

En conséquence, MULTIHANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres sels de gadolinium utilisés en ARM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

MULTIHANCE est un produit de contraste à base de gadolinium indiqué dans l'ARM. Les situations cliniques pour lesquelles une ARM est recommandée figurent dans le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale (2005)³. Ce sont principalement :

- les accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires,
- les céphalées aiguës brutales (détection de malformation vasculaire),
- la visualisation des artères carotides internes lors de suspicion d'anévrisme ou de fistule artério-veineuse,
- l'ischémie des membres inférieurs,
- l'hypertension artérielle (chez l'adulte jeune ou le patient ne répondant pas au traitement médical) en recherche d'une sténose des artères rénales,
- la visualisation des artères du transplant rénal.

L'ARM avec MULTIHANCE apparaît comme une modalité d'imagerie qui bénéficie de l'absence d'irradiation pour le patient. Elle est réalisée en 1^{ère} intention en cas de contre-indication à l'angioscanner (insuffisance rénale sévère, allergie à l'iode, dysglobulinémie). L'ARM est principalement contre-indiquée dans le cas d'implant métallique.

Les produits de contraste paramagnétiques, dont MULTIHANCE, permettent le renforcement du contraste de l'image de certains tissus, lors de la réalisation d'une ARM.

4.4. Population cible

Les patients susceptibles de bénéficier d'une ARM avec injection de MULTIHANCE sont ceux présentant une maladie vasculaire sténo-occlusive cliniquement significative lorsqu'une

³ ANAES, Guide de bon usage des examens d'imagerie médicale 2005

pathologie vasculaire des artères abdominales ou périphériques est suspectée ou connue (RCP). Les étiologies prises en compte dans les études cliniques sont :

Sténose de l'artère rénale

Environ 40 à 50% des patients ayant une maladie vasculaire périphérique ont un rétrécissement sur une artère rénale⁴. Une sténose de l'artère rénale est présente chez 15 à 30% des coronariens⁵ et chez 10 à 22% des patients se présentant avec une insuffisance rénale terminale⁶. La prévalence de la sténose de l'artère rénale est estimée entre 0,5 et 3% d'une population d'hypertendus (prévalence de l'hypertension artérielle en France en 2006 : 13 millions⁷). Le nombre de patients ayant une sténose de l'artère rénale pourrait être estimé entre 65 000 et 390 000 patients.

Anévrisme de l'aorte abdominale et dissection aortique

Environ 3 % de la population générale nord américaine^{8,9} serait porteuse d'anévrisme de l'aorte abdominale. En extrapolant à la population française de plus de 18 ans (MULTIHANCE n'est pas indiqué chez l'enfant), on obtient 1 800 000 patients.

La dissection de l'aorte abdominale est rare, sa fréquence globale serait de l'ordre de 5 à 10 par an et par million d'habitants.

Artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

Cette pathologie concernerait environ 2 millions de patients en France.¹⁰

S'agissant d'un produit de contraste, et donc d'un produit à visée purement diagnostique, il ne semble pas possible d'estimer correctement la population cible relevant de l'indication : d'une part, l'étendue des étiologies requérant ce type d'examen est large ; d'autre part, 2 indications peuvent se recouper chez un même patient.

Seules des extrapolations pourraient être réalisées, à partir de la fréquence des pathologies vasculaires concernées par la réalisation d'une ARM avec injection d'un chélate de gadolinium.

Une interrogation de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires¹¹) a pu estimer le nombre de patients ayant eu une ARM en 2008 à 0,04 % IC 95 % [0,035-0,045 %], soit 185 patients sur les 492 727 patients de l'échantillon généraliste non décédés.

Cette estimation ne peut donner qu'un ordre d'idée puisqu'il s'agit de la population du régime général *stricto sensu*, qui représente 75 % de la population française et que la requête concerne les patients ayant eu une IRM en secteur libéral. Cet échantillon ne prend pas en compte les ARM réalisées dans le public (hôpitaux anciennement à dotation globale)

Si on extrapole ces chiffres aux données de la population du régime général (soit environ 48 millions), on obtient : 17 945 IC 95% [15 360 - 20 530] patients.

⁴ Choudhri AH, Cleland JGF, et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. BMJ 1990; 301: 1197-8.

⁵ Uzu T, Inoue T, Fujii T, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. Am J Kidney Dis 2000; 29 : 733-8

⁶ Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes. A 20-year clinical experience. Am J Kidney Dis 1994; 24 : 622-9

⁷ Enquête MONICA

⁸ Anévrismes de l'aorte abdominale. A. Branchereau. Revue du Praticien. 1992; 42 (6) : 761-766

⁹ Anévrisme de l'aorte abdominale. Fabiani JN, Saliou C. Revue du Praticien 1995 ; (45) : 1309-1316

¹⁰ Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Avril 2006

¹¹ La création et l'utilisation de l'EGB sont réglementées par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %