



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 11/04/2007 (JO du 09/07/2008)

MultiHance 0,5 mmol/ml, solution injectable en flacon

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 347 411-2)

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 347 412-9)

B/1 flacon de 15 ml (CIP : 347 413-5)

B/1 flacon de 20 ml (CIP : 347 414-1)

MultiHance 0,5 mmol/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue de 10 ml (CIP : 388 796-6)

B/1 seringue de 15 ml (CIP : 388 797-2)

B/1 seringue de 20 ml (CIP : 388 798-9)

Laboratoire BRACCO IMAGING FRANCE

gadobénate de diméglumine

Code ATC : V08CA08 (Produit de contraste paramagnétique)

Liste I

Dates des AMM :

Solution injectable en flacon : (procédure de reconnaissance mutuelle) : 02/06/1998

Solution Injectable en seringue pré-remplie : (procédure décentralisée) : 31/10/2008

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

Solution injectable en flacon

« 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. »

Solution Injectable en seringue pré-remplie

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

MultiHance est un produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) indiqué dans le cadre de:

L'IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques focales chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu.

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. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Ces spécialités n'ont pas été suffisamment prescrites pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques^{1,2,3,4,5}, prises en compte dans le RCP du produit. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

¹ Rowley HA, Scialfa G, Gao PY, et al. Contrast-enhanced MR imaging of brain lesions: a large-scale intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine versus gadodiamide. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 ; 29 :1684-91.

² Rumboldt Z. *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, intra-individual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine in MRI of brain tumors at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2009 ; 29:760-67

³ Gerretsen S.C. *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for MR angiography of peripheral arteries. *Radiology* 2010 ; 255:988-1000.

⁴ Schneider G, Pasowicz M, Vymazal J, Seidl Z, Aschauer M, Konopka M, Bilecen D, Iezzi R, Ballarati C. Gadobenate dimeglumine and gadofosveset trisodium for MR angiography of the renal arteries: Multicenter intraindividual crossover comparison. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 ;195 :476-85.

⁵ Seidl Z, Vymazal J, Mechl M, Goyal M, Herman M, Colosimo C, Pasowicz M, Yeung R, Paraniak-Gieszczyk B, Yemen B, Anzalone N, Citterio A, Schneider G, Bastianello S, Ruscalleda J. Does Higher Gadolinium Concentration Play a Role in the Morphologic Assessment of Brain Tumors? Results of a Multicenter

L'agence européenne du médicament (EMA) en 2009 a émis des recommandations sur l'utilisation des produits de contraste à base de sels de gadolinium afin de minimiser le risque de survenue d'une fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez des patients atteints d'une insuffisance rénale. Ces recommandations ont été établies en fonction du risque de FNS associée à l'utilisation des produits de contraste à base de sels de gadolinium.

A la suite des données internationales de pharmacovigilance suggérant une association entre une exposition aux produits de contraste à base de sels de gadolinium et la survenue de FNS chez des patients en insuffisance rénale, le comité des médicaments humains de l'EMA (CHMP) a mené une évaluation de ce risque pour chaque spécialité et émis de nouvelles recommandations en novembre 2009. Ces recommandations sont introduites dans le résumé des caractéristiques (RCP) des produits concernés. Trois niveaux de risque ont été identifiés : risque élevé, risque modéré dont fait partie MULTIHANCE, risque faible.

Pour l'ensemble des produits de contraste à base de sels de gadolinium, le CHMP :

- met en garde sur le risque de survenue de FNS chez les personnes âgées en raison d'une fonction rénale réduite,
- insiste sur l'absence de données sur l'efficacité de la mise en place de l'hémodialyse dans la prévention et dans le traitement de la FNS chez des patients non-hémodialisés,
- souligne la nécessité de reporter le nom et la dose du produit de contraste à base de sels de gadolinium administré dans le dossier du patient.

Pour les produit de contraste à base de sel de gadolinium présentant un risque modéré à faible de FNS, la plus petite dose de produit peut être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés et chez les enfants. Toutefois la réadministration devra être espacée d'au moins 7 jours.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de diagnostic ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 9 mai 2007.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

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 et IRM est important.

Il existe des alternatives diagnostiques, les autres produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**

Recommandation de la commission de la transparence :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

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