



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Examen - Inscription - ELUCIREM 0,5 mmol/mL (gadopiciénol) - (CT-20646)

Examen- Inscription - VUEWAY 0,5 mmol/mL (gadopiciénol) - (CT-20703)

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - ELUCIREM 0,5 mmol/mL (gadopiciénol) - (CT-20646)

Examen- Inscription - VUEWAY 0,5 mmol/mL (gadopiciénol) - (CT-20703)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à ELUCIREM, pour laquelle on a un expert, mais je ne le vois pas.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ces dossiers, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Galanaud en situation de conflit d'intérêts.

(Damien Galanaud rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Galanaud. Merci de nous consacrer un peu de temps. On va voir ensemble l'association ELUCIREM VUEWAY qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous passera la parole. Ensuite, on aura l'expertise de notre rapporteur interne, Clara Locher, sur le plan méthodologique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui deux produits de contrastes, ELUCIREM et VUEWAY. Il s'agit de la DCI gadopiciénol qui est commercialisée sous deux noms de marque différents par deux laboratoires différents. Les laboratoires revendiquent un remboursement à l'hôpital pour ces spécialités dans l'indication de l'AMM suivante :

« Le gadopiciénol est indiqué chez les adultes et les enfants de deux ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique avec rehaussement du contraste, pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique et/ou présentant une vascularisation anormale dans les organes suivants : le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central, le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculosquelettique. Le gadopiciénol ne doit être utilisé que lorsque les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent pas être obtenues par l'IRM sans produit de contraste. »

Ces deux produits ont obtenu une AMM par procédure centralisée en décembre 2023. Dans le cadre de cette demande, le laboratoire revendique pour le produit ELUCIREM un service médical rendu important, une ASMR IV dans la stratégie et un ISP. [...]

Concernant les données disponibles chez l'adulte, ces demandes reposent essentiellement sur deux études, l'étude PICTURE et l'étude PROMISE. Il s'agit de deux études qui ont la même méthodologie, de phase III, comparatives versus l'IRM sans produit de contraste pour l'objectif 1 et versus le gadobutrol qui est un autre produit de contraste pour l'objectif 2. Elles étaient randomisées avec un ratio 1:1 en double aveugle et réalisées chez des patients adultes. L'étude PICTURE a été réalisée chez des patients adultes qui nécessitaient une IRM

du système nerveux central et l'étude PROMISE a été réalisée chez des patients adultes qui nécessitaient une IRM pour les organes du corps.

Deux objectifs principaux ont été définis. Pour que les études soient concluantes, il faut que les deux objectifs soient atteints. Le premier objectif était de démontrer la supériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol à la demi-dose de 0,05 millimole par kilo par rapport à l'IRM sans produit de contraste, évalué selon trois co-critères principaux : la délimitation des contours, la morphologie interne, le degré de rehaussement de contraste en utilisant une échelle à quatre points.

Le deuxième objectif était de démontrer la non-infériorité du gadopiciénol à la demi-dose de 0,05 millimole par kilo par rapport au gadobutrol à la dose de 0,1 millimole par kilo, évalué selon les trois co-critères et avec l'échelle à quatre points.

Il est à noter que les patients qui avaient une insuffisance rénale sévère, mais qu'un eDFG estimé inférieur à 30 et les patients qui avaient une insuffisance hépatique ou une transplantation hépatique n'ont pas été inclus dans ces études.

Pour reprendre rapidement le schéma des études, chaque patient a reçu les deux produits de contraste, le gadopiciénol ou le gadobutrol. Après la randomisation, le premier groupe a reçu d'abord le gadopiciénol puis le gadobutrol et le deuxième groupe a reçu d'abord le gadobutrol puis le gadopiciénol. Une IRM a été réalisée après l'injection de chaque produit de contraste et chaque patient a été son propre contrôlé.

Concernant les résultats, au total, 266 patients ont été inclus dans l'étude PICTURE, 128 dans chaque groupe et 304 patients ont été inclus dans l'étude PROMISE, 152 dans chaque groupe. Les deux objectifs ont été atteints. La supériorité de l'IRM avec le gadopiciénol a été démontrée versus l'IRM sans produit de contraste et la non-infériorité de l'IRM avec le gadopiciénol à la dose de 0,05 millimole par kilo a été démontrée versus l'IRM avec le gadobutrol à la dose de 0,1 millimole par kilo sur les trois co-critères de visualisation des lésions.

Concernant le profil de tolérance, il a été globalement similaire entre les deux produits de contraste. Dans l'étude PICTURE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été douleur au site d'injection, vertiges ou céphalée. Aucun effet indésirable grave et aucune fibrose néphrogénique systémique n'a été rapporté dans cette étude. Dans l'étude PROMISE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été douleur au site d'injection, céphalée et nausée. Trois événements indésirables graves ont été rapportés avec le gadopiciénol, mais aucun n'a été considéré comme dû au traitement, et aucune fibrose néphrogénique systémique n'a été rapportée dans cette étude.

Concernant les données disponibles chez la population pédiatrique, les demandes reposent principalement sur l'étude GDX44007. Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, en ouvert, multicentrique, qui a été réalisée chez des enfants et des adolescents âgés de 2 ans à 17 ans et qui nécessitait une IRM avec injection de produit de contraste au niveau du système

nerveux central et du corps. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la pharmacocinétique du gadopictérol à la dose de l'AMM de 0,05 millimole par kilo. Il est à noter que l'évaluation de l'efficacité a été un objectif secondaire exploratoire.

Au total, 80 patients ont été inclus dans cette étude, 60 dans la cohorte CYPOM, 60 dans la cohorte système nerveux central et 20 dans la cohorte corps. Les patients ont été recrutés dans trois groupes d'âge prédéfinis et l'âge médian a été de 9 ans et demi.

Le critère principal était l'évaluation pharmacocinétique du gadopictérol dans l'accord système nerveux central seulement qui a inclus 59 patients par groupes d'âge. Le profil pharmacocinétique a été similaire à celui observé chez l'adulte.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance a été également similaire à celui observé chez l'adulte. Des événements désirables graves ont été rapportés chez trois patients, mais aucun n'a été lié au gadopictérol et aucune fibrose n'a été rapportée dans cette étude.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du professeur Damien Galanaud que je remercie et qui est radiologue à l'hôpital La Pitié. Nous avons également sollicité l'expertise de Clara Locher pour la méthodologie, enfin nous avons aussi le docteur Fabien Quentin du service évaluation des actes qui nous fera la position de la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, qui s'est déroulée le 17 septembre.

Je passe la parole à notre expert.

M. GALANAUD. - Bonjour. L'évaluation de la demande de ce produit, le contexte, il faut bien voir que les produits de contraste en IRM, on ne peut pas s'en passer pour la plupart des pathologies cérébrales, infectieuses, inflammatoires et tumorales, pour beaucoup de pathologies aussi au niveau systémique, il y a une utilisation large dans tout ce qui est tumoral ou infectieux. Le principe actif, c'est que cela va agir en ce que l'on appelle réduire le T1 des tissus, lorsqu'on fait l'injection.

Il y a deux grandes classes : les linéaires qui sont quasiment tous retirés du marché et les macrocycliques. Ce sont des produits qui sont sûrs globalement. Il faut reconnaître que pour un médicament, il y a tout de même eu très peu d'effets secondaires, mais il y a trois grands risques dont on vous a parlé. Le risque environnemental, il faut bien voir que les études faites ont montré que le gadolinium était déjà détectable dans la chaîne alimentaire, et les risques chez l'humain, cela va être lié à la décomplexification de la molécule. Le sel de gadolinium est toxique, comme tous les sels métalliques. Pour masquer la toxicité tout en gardant les propriétés IRM, ce qu'on fait, c'est qu'on le chélate avec une molécule porteuse et le problème, c'est que certaines de ces molécules porteuses ne sont pas suffisamment stables et le gadolinium peut se libérer dans les tissus. C'était surtout avec les produits linéaires, c'est beaucoup moins valable, mais cela existe tout de même avec les produits macrocycliques.

Deux effets secondaires qui ont été rapportés, la fibrose systémique néphrogénique chez les malades insuffisants rénaux sévères et les dépôts cérébraux de gadolinium, y compris chez des gens sans aucune altération de la fonction rénale.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - ELUCIREM 0,5 mmol/mL (gadopictérol) - (CT-20646)

Examen- Inscription - VUEWAY 0,5 mmol/mL (gadopictérol) - (CT-20703)

La fibrose systémique néphrogénique, ce n'est que chez les insuffisants rénaux sévères. Ce qui va se passer, c'est que le gadolinium va se fixer à d'autres molécules et déclencher une réaction inflammatoire avec ces espèces d'atteintes des membres inférieurs et des atteintes cardiaques, avec une réduction très significative de l'espérance de vie des patients qui font cette complication.

Le dépôt dans les tissus, montré surtout avec les linéaires, c'est cet hypersignal spontané des noyaux qu'on va observer. L'importance des dépôts, il y a eu des études autopsiques qui ont montré que plus vous injectiez de gadolinium, plus vous en détectiez dans les tissus, avec une réaction qui est complètement linéaire en fonction de la masse totale de gadolinium injectée.

Ces hypersignaux dans les noyaux n'ont pas montré pour le moment d'effets cliniques détectables. Simplement, il faut bien comprendre qu'il y a beaucoup de personnes jeunes qu'on injecte et qu'on va injecter de manière répétée durant leur vie, en particulier les patients qui sont suivis pour une sclérose en plaques ou dès que vous avez un adénome hypophysaire. Là, vous êtes à peu près certain d'avoir quasiment une IRM par an durant toute votre vie, sachant qu'on injecte des doses qui sont loin d'être négligeables, qui vont chiffrer en gramme de gadolinium. Cela fait des quantités importantes sur le cumulé, y compris si vous n'avez qu'un peu de gadolinium qui se dépose à chaque fois dans les tissus.

La stratégie qu'ont développée Guerbet et Biaccco pour réduire cette exposition des patients au gadolinium est de développer un produit qui réduisait deux fois plus que le T1 pour la même quantité de gadolinium injecté. Ce qui veut dire qu'au lieu d'injecter 0,1 millimole par kilo de gadolinium, vous avez le même rehaussement, les mêmes prises de contraste à 0,05 millimole par kilo de gadolinium. Ils ont présenté un certain nombre d'études qui me semblaient assez correctes, qui montraient qu'on pouvait réduire de 50 % la dose injectée pour une même efficacité. Il faut bien comprendre qu'en imagerie, vous avez un point où la prise de contraste est jugée suffisante. Cela ne sert pas à grand-chose d'aller plus loin. Dans les AMM, vous pouvez injecter des doubles ou des triples doses, à part dans des applications très spécifiques, on ne le fait pas. Il n'y a que dans l'imagerie cardiaque où l'on injecte deux fois la dose, mais dans toutes les autres pathologies, on va injecter 0,1 millimole par kilo. Si le produit montre la même prise de contraste à 0,05 millimole par kilo, on peut en toute sécurité n'injecter qu'une demi-dose au patient.

C'est un produit *macrocyclique*, ce qui veut dire qu'a priori, il est très stable, il ne débobine très peu. Ils ont fait des études de *safety* sur l'animal qui ont montré qu'il n'y avait pas de problème allergique, tératogène, de toxicité, de mutagènes, avec une grande fenêtre de sécurité. Il n'y a pas d'effets secondaires rapportés, jusqu'à 9 et 44 fois la dose à injecter.

On vous parlera après de leurs effets, mais les études m'ont semblé assez correctes en comparaison chez l'adulte et chez l'enfant. Les effets secondaires, ce sont ceux que l'on détecte chez les autres macrocycliques, rien de particulier.

Un point intéressant, le produit a une bonne sécurité chez l'insuffisant rénal parce qu'il faut bien comprendre que les macrocycliques développés jusqu'à présent s'éliminaient que par le

rein et celui-là a un tiers de passage d'élimination hépatique, avec en plus un bon passage par les membranes de dialyse, ce qui n'était pas le cas des produits plus anciens. Même chez les insuffisants rénaux sévères, on peut présupposer une très bonne sécurité. C'est évidemment la pharmacovigilance qui prouvera tout cela.

Ils ont fait des études chez l'animal avec des injections massives chez le rat, qui était la stratégie qu'ils avaient développée pour montrer que le Dotarem était sûr. Vous voyez que chez le rat injecté avec un linéaire, on détecte même un an après des dépôts de gadolinium dans les noyaux, tandis que ce fait avec les autres macrocycliques, y compris avec le gadopiciénol, on ne note pas de rehaussement spontané, de dépôts dans les tissus. Les études après autopsique ont montré qu'ils se déposaient peut-être un peu plus que le gadobutrol, mais on est vraiment dans du marginal.

On peut vraiment supposer que si on injecte 50 % de la dose, on aura 50 % de dépôts en moins dans les tissus par rapport aux macrocycliques actuellement commercialisées et évidemment des dépôts infimes comparés aux linéaires qui sont particulièrement inquiétants de ce côté, qui d'ailleurs ont été quasiment tous retirés du marché.

En conclusion, c'est un produit qui permet de réduire de 50 % la dose de gadolinium métal injecté chez les patients, avec des études de toxicité qui m'ont paru personnellement satisfaisantes, un bon profil de *safety* chez les insuffisants rénaux, une réduction de l'accumulation dans les noyaux gris, d'une part par rapport aux linéaires, mais également par rapport aux autres macrocycliques étant donné le fait qu'on n'injecte que 50 % de la dose, avec le bénéfice ajouté de la réduction de la pollution environnementale. Je vous rappelle qu'on détecte déjà en quantité significative les produits de contrastes à base de gadolinium dans les fruits de mer. En particulier, cela a été montré sur les coquilles Saint-Jacques de la Baie de Brest, mais également avec d'autres études au Japon et je crois en Amérique latine.

Merci pour votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Si je commence par les limites, ce n'est pas sympa. Je passe juste le contexte du développement puisque ça a déjà été rappelé. Il y a des signaux de pharmacovigilance qui suggèrent des risques d'accumulation et des risques de fibrose néphrogénique systémique. D'où l'intérêt de développer des nouveaux produits de contraste qui permettent de réduire la dose de gadolinium. C'est dans ce contexte que ce nouveau produit apparaît.

Concernant le niveau de preuve dont on dispose, je me suis focalisée sur les deux études de phase III. Elles ont exactement le même schéma. La seule différence, ce sont les critères d'inclusion. Dans l'étude PICTURE, on va sélectionner les patients qui ont des lésions au niveau du système nerveux cérébral et dans l'étude PROMISE, uniquement des patients qui ont des lésions au niveau corps. Ensuite, sur le *design* de l'étude, c'est exactement pareil. Ce sont des

études en cross-over. Les patients sont randomisés pour recevoir soit d'abord gadopiciénol ou gadobutrol, soit l'inverse, à savoir gadobutrol puis gadopiciénol.

Après, la question au moment de l'évaluation du dossier portait surtout sur la stratégie d'analyse puisqu'il y a déjà trois critères de jugement qui sont des critères de visualisation des images qui sont délimitations des contours, morphologie interne et le degré de rehaussement de contraste. Sur le plan de la gestion du risque alpha, cela ne posait pas de souci puisque les trois doivent être statistiquement significatifs pour que l'on puisse conclure à la supériorité des images obtenues avec le nouveau produit de contraste versus des images sans produit de contraste.

Je vous ai mis ici l'échelle qui est plus une échelle qualitative qu'une échelle quantitative des différents critères de jugement qui sont évalués pour essayer d'estimer si la visualisation des images se fait correctement.

Le premier problème qui me gêne, c'est que les patients sont susceptibles d'avoir plusieurs lésions et que pour avoir une idée et synthétiser l'effet au niveau du patient, ces différentes lésions, on va établir le score moyen de chacun des paramètres, tel que par exemple la délimitation des contours. En sachant qu'au maximum, les seules trois lésions doivent être sélectionnées. Je ne sais pas bien comment interpréter un score moyen sur une échelle qui est plutôt qualitative que quantitative. C'est une première limite pour moi des résultats, c'est le fait d'avoir agrégé les données de différentes lésions en un score moyen.

Le deuxième problème c'est qu'il n'y avait non pas un seul critère de jugement, à savoir la supériorité versus les images sans produit de contraste. Il y avait également la question de la non-infériorité versus un autre produit de contraste qui a déjà l'autorisation de mise sur le marché et qui est déjà utilisé en routine. Là, il n'y avait pas non plus de problématique d'inflation du risque alpha, parce que même stratégie d'analyse, les trois devaient être significatifs pour que l'étude soit considérée comme positive, à savoir que le gadobutrol n'est pas inférieur au gadopiciénol.

La problématique, qui n'a pour moi pas correctement été prise en compte, c'est le fait qu'en réalité, ces critères sont évalués par différents radiologues et que dans leur stratégie d'analyse, ils concluent à la non-infériorité de ces trois critères de jugement, si au moins deux des radiologues concluent à la non-infériorité. Cela vous donne des résultats de ce type : pour chacun des trois critères, vous avez les résultats observés pour chacun des trois lecteurs. Sur le deuxième critère, à savoir sur l'objectif de non-infériorité, ils concluent à la non-infériorité parce qu'au moins pour deux des lecteurs, l'évaluation de la visualisation de l'image n'est pas non-inférieure par rapport à l'autre produit qui est le gadobutrol.

Ce type d'analyse, pour moi, n'est pas du tout adapté et ne permet pas de colorer 2.44.41 le risque alpha, puisque pour le maîtriser, il faudrait s'assurer que les trois lecteurs cotent exactement de la même façon la visualisation des images, ce qui, forcément, n'est pas le cas.

Cette problématique a partiellement été répondue, notamment parce que c'est l'EMA qui a demandé une analyse supplémentaire, cette fois qui inclut le lecteur comme une variable du modèle, auquel cas, cette fois, on obtient un seul résultat sur ces trois paramètres. Cette fois, on a maîtrisé le risque alpha puisqu'on s'assure qu'on prenne en compte l'ensemble des résultats, quel que soit le lecteur qui a lu les résultats.

Mais cette deuxième analyse, qui est une analyse secondaire qui a été ajoutée à la demande de l'EMA, nous pose toujours problème, parce que finalement, elle ne s'intéresse qu'à des lésions qui ont été observées par les deux IRM successives. C'est-à-dire qu'on occulte complètement tout ce qui a été détecté par l'un des produits de contraste ou par l'autre des produits de contraste. On va juste s'intéresser, dans les situations où les nodules ont été observés par les deux IRM, à s'assurer qu'effectivement, on observe à peu près la même qualité d'images.

Pour moi, cela ne me semble pas complètement satisfaisant de se focaliser uniquement sur des lésions qui ont été observées uniquement avec les deux produits de contraste. Il y a une accumulation de données d'analyses secondaires qui ont été faites et qui essaient un peu de répondre à ces limites. Je vous promets que le dossier est vraiment épais parce qu'ils ont cherché à faire des analyses secondaires à la fois sur les différentes populations d'analyses, que ce soit en full analyse 7 ou par protocole, en fonction du type de critères de jugement, si on est en supériorité ou en infériorité, en fonction de s'ils incluent non seulement les lésions qui sont matchées dans les deux IRM, mais également les lésions qui ne sont pas matchées. Puis il y a eu plein d'analyses en sous-groupe, après ils sont redescendus non pas en prenant en compte le score moyen par patient, mais cette fois en prenant en compte le score observé par lésion. C'était pour s'assurer qu'effectivement par lésion et non pas par patient, on obtenait également des images similaires qui avaient quelque part la même qualité d'image.

Au final, sur les limites de cette première analyse qui nous est proposée, ils ont essayé d'y répondre à l'aide de plein d'analyses secondaires. Je reste tout de même hyper dubitative sur le niveau de preuve, puisqu'au final, on a une analyse principale qui n'est pas adaptée. Parce qu'ils ont fait un choix complètement arbitraire de considérer l'analyse statistiquement significative, s'il y a au moins deux lecteurs qui concluent à la supériorité ou à la non-infériorité. Indépendamment de ces études, je m'interroge vraiment sur la pertinence des critères, parce qu'on s'intéresse uniquement à la visualisation des données et pas, ou très peu à la performance diagnostique.

On a bien vu que les critères d'évaluation sont relativement subjectifs et vont uniquement se focaliser sur la qualité de l'image. De toute façon, l'essai n'était pas planifié pour répondre à la performance diagnostique de ce nouveau produit de contraste, puisque c'était des critères d'inclusion très larges qui incluaient de multiples localisations, et qu'il n'était pas possible ensuite d'aller valider le diagnostic pour l'ensemble de ces différentes localisations.

Ce qui me semble aussi problématique, c'est que finalement, on considère qu'il y a une concordance qui est plutôt faible entre les deux produits de contraste. C'est-à-dire qu'il y a des différences observées, soit entre les lésions selon qu'elles soient avec l'un des deux

produits, soit à l'échelle du patient. Cette situation est finalement réanalysée de manière très descriptive, mais j'ai du mal à mesurer l'impact que cela peut avoir derrière, à la fois sur le diagnostic, mais également sur la prise en charge du patient.

Enfin, on peut s'interroger aussi sur la pertinence de la borne de non-infériorité, mais c'est accessoire puisque vraiment, ils sont très éloignés de cette borne de non-infériorité.

Pour ce qui est de répondre à la problématique de départ qui était : on veut développer un nouveau produit de contraste qui a moins de risques, à savoir notamment moins de risques de fibrose néphrogénique systémique, ce sont deux études qui ne permettent pas d'y répondre, à la fois évidemment parce que le *follow-up* est très court, et de toute façon puisque c'est une étude en *cross-over* et que si jamais on observe une fibrose, on sera bien incapable de savoir s'il est relié à la dose ou à l'un des deux produits.

Voilà ce que j'avais à dire. Je ne sais pas s'il y a des commentaires, notamment de l'expert, sur la pertinence de ces critères de jugement qui sont proposés dans ces deux études.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à vous deux. Je ne sais pas si vous voulez répondre à cette question.

M. GALANAUD. - C'est très compliqué de trouver des comparatifs fiables entre deux produits de contraste. Parce que vous allez injecter des gens à des moments différents. Les lésions peuvent évoluer entre temps.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Justement, ils avaient bloqué jusqu'à deux semaines. Ils avaient bloqué entre deux jours et deux semaines maximum pour qu'il y ait relativement peu d'évolution des lésions.

M. GALANAUD. - En plus, la qualité est variable d'un examen sur l'autre. C'est pour cela que je pense qu'ils sont obligés de prendre des critères un peu... Il n'y a rien de parfait pour évaluer une prise de contraste, pour être honnête. Je ne serais pas capable de juger de la pertinence du choix. Cela ne m'a pas paru délirant.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Clara, j'ai juste un commentaire sur ton dernier commentaire. Tu dis que le délai pour la fibrose néphrogénique, le *follow-up* n'est pas suffisant, mais sauf avis contraire de Monsieur Galanaud, ça arrive tout de même assez rapidement, je crois, les fibroses.

M. GALANAUD. - Le problème, c'est que cette maladie est très perverse, parce que cela peut survenir en quelques semaines, comme cela peut survenir plusieurs années après l'injection.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Je crois qu'il y avait seulement deux jours de *follow-up*. Je crois qu'il n'y a que la France qui a demandé un *follow-up* plus long. Sinon, le *follow-up* était seulement de deux jours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je n'avais pas cette notion de possibilité si longue. OK.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- De toute façon, laisser un *cross-over* ne permet absolument pas de répondre à la question. Il n'y en a pas eu, donc la question ne se pose pas, mais s'il y en avait eu, on ne répond pas à la question : le gadopiciénol est-il susceptible de diminuer la survenue de fibrose néphrogénique ? Par définition, je ne voulais pas y répondre avec ce dilemme.

M. GALANAUD.- Si je peux rajouter quelque chose, la probabilité me paraît quasiment nulle pour plusieurs raisons. D'une part, parce qu'ils ont fait des tests de stabilité de la molécule et il n'y a pas de débobinage du gadolinium. Il faut un débobinage du gadolinium pour déclencher la maladie. Ils ont fait une batterie de tests de stabilité qui montre qu'il est au moins aussi stable que les autres. Ensuite, il faut une certaine durée de présence dans l'organisme. Celui-là, à la différence des autres, est éliminé à la fois par le foie et par les membranes de dialyse. Pour les insuffisants rénaux, c'est donc un vrai progrès avec un risque, et tous les indicateurs semblent pointés pour un risque qui sera plutôt plus faible qu'avec des produits qui ont déjà un risque quasiment nul à l'heure actuelle.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous fais une question de néphrologue, mais c'est vraiment par curiosité. Pourquoi c'est éliminé par les membranes de dialyse ? Ça veut dire que ce sont de beaucoup plus petites molécules que ce qui était utilisé avant ?

M. GALANAUD.- Je ne suis pas physicien, je ne sais pas ce qu'ils utilisaient, mais l'énorme problème qu'on avait, c'est que certains produits passaient très mal. Il fallait plusieurs dialyses pour éliminer une quantité significative de la dose, ce qui donnait à la molécule la possibilité de se débobiner et de se fixer sur les protéines, ce qui induisait à une réaction inflammatoire. Celui-là, je ne sais pas comment ils ont travaillé leur bidule, mais il semble mieux passer. En plus, il a une élimination hépatique, ce qui n'était pas le cas des autres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Il n'y a pas d'autres questions. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses aux questions.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il me semble qu'il y avait l'expert côté CEDiag dans la liste des personnes qu'il devait intervenir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, elle interviendra après, Clara. Merci, Monsieur Galanaud. Bonne journée

(Damien Galanaud quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si la CEDiag veut dire quelques mots.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En effet, la CEDiag a examiné ce dossier le 17 septembre, a aussi auditionné Monsieur Galanaud. Basée sur l'ensemble de ces informations, la CEDiag a tout d'abord souligné que les données fournies sur le critère des jugements d'efficacité de

visualisation des lésions démontraient la non-infériorité du gadopiclénol par rapport au gadobutrol, ne démontraient pas la supériorité du gadopiclénol par rapport au gadobutrol.

La Commission a toutefois souligné l'intérêt potentiel de pouvoir disposer d'un produit de contraste à base de gadolinium *macrocyclique* à demi dose de gadolinium par rapport aux autres produits de contraste équivalents, entraînant une accumulation moindre de gadolinium dans les organes. Cependant, les données de tolérance ne permettent pas de conclure sur le bénéfice du gadopiclénol par rapport aux autres produits de contraste équivalents.

En effet, comme on l'a vu tout à l'heure, la durée de recul est limitée, ce qui limite la surveillance des événements indésirables, et plus particulièrement ceux qui nous intéressent, l'accumulation de gadolinium et la fibrose néphrogénique systémique. Enfin, elle a souligné que l'impact écologique potentiel était moindre, puisqu'il y avait de moindres doses de gadolinium délivrées dans l'environnement.

Basée sur l'ensemble de ces éléments, la CEDIag a retenu la place dans la stratégie diagnostique suivante : « Le gadopiclénol, en tant que produit de contraste à base de gadolinium de structure *macrocyclique*, est un médicament de première intention, au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium de structure *macrocyclique*, lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire. »

Voilà pour la position de la CEDIag.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Y a-t-il d'autres commentaires ? Dans l'absolu, il y a deux points intéressants dans ce produit, même si ce n'est pas démontré, mais je ne sais pas bien comment on pourrait le démontrer. C'est d'une part le fait que l'exposition au gadolinium est moindre, que le stockage systémique est moindre, et d'autre part que c'est utilisable chez un (inaudible 2.56.35). C'est vrai qu'on est souvent très embêté par le gadolinium, qui est rendu obligatoire selon les organes que l'on veut explorer en insuffisance rénale, et même sans parler des dialysés. Les dialysés où l'on peut épurer, c'est bien, mais il y a tout ceux où l'on ne peut pas épurer. Chaque fois que l'on peut avoir ce recours, c'est tout de même intéressant. A ma connaissance, ce sont les seuls produits avec lesquels l'on peut l'envisager.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Effectivement, pour l'insuffisance rénale, c'est comme les autres produits de contraste, ils n'ont pas inclus les patients qui ont une insuffisance rénale sévère, et finalement, on n'a pas de données chez les autres.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, on n'a pas de données, je suis d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS. - On va l'utiliser pour rapport à ce qu'il existe comme produits de contraste actuel.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - C'est un critère de non-inclusion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, pour l'accumulation, je suis d'accord, c'est un peu un peu pieux, mais c'est dommage parce que c'est deux avantages que je trouve franchement non négligeables.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais qui restent théoriques pour l'instant, parce qu'après, on ne connaît pas la dose au-delà de laquelle il y a un risque d'accumulation avec des effets toxiques. On a toujours en tête qu'évidemment, la dose fait le poison, mais si on est déjà sur un seuil de toxicité atteint, la réduction d'une dose n'est peut-être pas suffisante pour minimiser l'impact sur les événements graves de type chirurgie néo-génique 2.58.02. Ce sont des avantages qui restent théoriques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Concernant les dépôts au sein des noyaux gris centraux, effectivement, il n'y a pas eu de manifestation clinique, alors qu'au départ, je voudrais rappeler, quand on a commencé de suivre les patients dans les scléroses en plaque, il y en a qui ont eu des injections de gadolinium mensuelles pendant des années. Effectivement, on s'est rendu compte à ce moment-là qu'il y avait des dépôts, mais à ma connaissance, il n'y a pas eu de manifestations cliniques qui aient été jusqu'à présent en tout cas, rapportées par rapport à ces dépôts. Ça va peut-être arriver, mais enfin, ça fait tout de même plus de 20 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le bureau était favorable à un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- SMR versus le comparateur B.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui Je vous propose de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, un SMR important et un niveau d'ASMR de niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- La cheffe de projet veut-elle l'adopter sur table ou non ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, il n'y a pas de problème.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Ça marche, donc adoption sur table. Très bien. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

chirurgie nécrogénique, 13
colorer, 9

full, 9

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire