



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 Mai 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 4 avril 2002 (JO du 11 avril 2002)

MULTIHANCE 0,5 mmol/ml, solution injectable (IV)

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)

LABORATOIRE ALTANA PHARMA

Gadobénate de diméglumine

Code ATC : V08CA08

Liste II

Date de l'AMM : 02/06/1998 (rectificatif d'AMM 22 mai 2003)

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Gadobénate de diméglumine

1.2. Indications

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.

1.3. Posologie : cf. R.C.P.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

V : Divers

08 : Produits de contraste

C : Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique

A : Produits de contraste paramagnétiques

08 : Acide gadobénique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

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.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

TESLASCAN (mangafodipir trisodique) – Inscrit aux collectivités : IRM des lésions hépatiques en cas de suspicion de pathologie métastatique ou de carcinome hépatocellulaire. Comme complément en IRM pour aider à l'exploration des lésions focales pancréatiques.

CLIAVIST (ferucarbotran) : IRM des lésions focalisées du foie, lorsque les résultats de l'examen sans produit de contraste ne sont pas fiables.

3 DONNEES DE PRESCRIPTION

Les produits de contraste n'apparaissent pas dans les panels de type EPPM/IMS. La Commission ne dispose donc pas de données permettant de décrire les modalités d'utilisation de ce produit de contraste.

Aucune donnée d'utilisation n'a été fournie par le laboratoire.

4 ACTUALISATION DES DONNEES CLINIQUES

Efficacité

- **En imagerie du SNC** : le dossier clinique repose sur 3 essais comparatifs (versus DOTAREM¹ : n=23, versus MAGNEVIST et DOTAREM² : n= 45, versus MAGNEVIST³ : n= 157), réalisés en cross-over, dont l'objectif a été de comparer les caractéristiques du rehaussement de signal des lésions après injection de MULTIHANCE (à la dose standard de 0,1mmol/kg) par rapport à d'autres chélates de gadolinium (DOTAREM, MAGNEVIST) à posologie identique, pour le diagnostic par IRM des tumeurs cérébrales.

L'analyse qualitative et quantitative des images a été réalisée sur site par les investigateurs et hors site par des lecteurs indépendants. Les principaux critères d'évaluation ont été :

- la prise globale de contraste,
- la visualisation du contour des lésions,
- la morphologie et la structure interne des lésions,
- le niveau de contraste lésion/SNC,
- le temps nécessaire pour atteindre le rehaussement maximal,
- la préférence diagnostique globale.

Les auteurs des 3 essais ont conclu, sur la base des critères évalués, à la supériorité des informations diagnostiques fournies par les séquences avec MULTIHANCE par rapport aux séquences obtenues avec les comparateurs.

La performance diagnostique (en termes de sensibilité, de spécificité, et de valeurs prédictives positive et négative) et les conséquences sur la décision thérapeutique n'ont pas été évaluées.

- **En imagerie hépatique** : le dossier clinique repose sur un essai comparatif (versus MAGNEVIST : n=41)⁴, réalisé en cross-over, dont l'objectif a été de comparer les caractéristiques du rehaussement de signal des lésions après injection de MULTIHANCE (à la dose de 0,05 mmol/kg) par rapport à MAGNEVIST (0,1mmol/kg), pour le diagnostic par IRM des lésions hépatiques (métastases hépatiques dans la majorité des cas).

L'analyse qualitative des images a été réalisée sur site par les investigateurs et hors site par des lecteurs indépendants. Les principaux critères d'évaluation ont été :

- le niveau de confiance pour la détection des lésions
- le niveau de contraste lésion/foie
- la visualisation du contour des lésions et l'information sur la morphologie des lésions
- la valeur diagnostique globale

¹ Colosimo C et al. A comparison of Gd-BOPTA and Gd-DOTA for contrast-enhanced MRI of intracranial tumours. *Neuroradiology* 2004; 46: 655-665.

² Essig M et al. Enhancing Lesions of the Brain: Intraindividual Crossover Comparison of Contrast Enhancement After Gadobenate Dimeglumine Versus Established Gadolinium Comparators. *Acad Radiol* 2006; 13: 744-751.

³ Maravilla KR et al. Contrast Enhancement of Central Nervous System Lesions: Multicenter Intraindividual Crossover Comparative Study of Two MR Contrast Agents. *Radiology* 2006, 10.1148/radiol.2402051266, disponible en ligne avant version papier sous presse.

⁴ Schneider G et al. Low-dose Gadobenate Dimeglumine Versus Standard Dose Gadopentetate Dimeglumine for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Liver. An Intra-Individual Crossover Comparison. *Invest Radiol* 2003; 38(2): 85-94.

Les auteurs de cet essai ont conclu, sur la base des critères évalués, que MULTIHANCE à la dose de 0,05 mmol/kg, apporte des informations diagnostiques similaires en phase dynamique et des informations diagnostiques supplémentaires en phase tardive (contraste plus marqué des images), par rapport à MAGNEVIST à la dose standard de 0,1 mmol/kg. Des travaux ultérieurs sur des populations de lésions plus nombreuses et homogènes sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

La performance diagnostique (en termes de sensibilité, de spécificité, et de valeurs prédictives positive et négative) et les conséquences sur la décision thérapeutique n'ont pas été évaluées.

Conclusion

En imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC), les études présentées suggèrent une supériorité de MULTIHANCE par rapport à DOTAREM et MAGNEVIST pour le rehaussement de signal des lésions. Cependant, ces études ne démontrent pas que cette meilleure performance technique a une influence sur la performance diagnostique (en termes de sensibilité, de spécificité, et de valeurs prédictives positive et négative) et sur la décision thérapeutique ; ces critères étant les seuls cliniquement pertinents^{5,6}. Concernant l'étude hépatique, le faible nombre de sujets et la variété des pathologies hépatiques impliquées fait qu'il s'agit d'une étude préliminaire ne permettant pas de conclure. Dans les différentes études^{7,8}, MULTIHANCE a été bien toléré, et son profil de tolérance a été comparable à celui des autres chélates de gadolinium.

Tolérance⁹

Au cours de l'année 2006, des données de pharmacovigilance ont suggéré un lien entre les produits de contraste, à base de sels de gadolinium, utilisés en IRM et la survenue d'une fibrose systémique néphrogénique (FSN) maladie rare et parfois d'issue fatale qui intervient chez des patients atteints d'une insuffisance rénale.

A la suite d'une réévaluation du bénéfice/risque réalisée par le comité européen du médicament, le résumé des caractéristiques des produits de contraste à base de sels de gadolinium a été modifié.

Pour MULTIHANCE, l'Afssaps a prévu d'introduire les modifications suivantes dans le RCP :

« Section 4.4 (Mises en garde et précautions particulières)

Des cas de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) ont été rapportés en association avec l'utilisation de certains chélates de gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG<30 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, MULTIHANCE ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation du rapport Bénéfice/Risque.

⁵ CHMP : Points to consider on the evaluation of diagnostic agents. London, 15 November 2001.

⁶ Note :Le laboratoire indique qu'un essai cherchant à mesurer l'impact de ces performances techniques sur la prise en charge du patient est en cours de réalisation.

⁷ Shellock FG, Parker JR, Venetianer C, Pirovano G and Spinazzi A. Safety of Gadobenate Dimeglumine (MultiHance). Summary of Findings From Clinical Studies and Postmarketing Surveillance. Invest Radiol 2006 ; 41 : 500-509.

⁸ Davies BE, Kirchin MA, Bensek K et al. Pharmacokinetics and Safety of Gadobenate Dimeglumine (Multihance) in Subjects With Impaired Liver Function. Invest Radiol 2003; 37 : 299-308.

⁹ AFSSAPS : Communiqué de presse 07 février 2007. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/070201.htm>

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du Service Médical Rendu

Les données fournies par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{10,11}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

5.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de démonstration d'une meilleure performance diagnostique de MULTIHANCE, la Commission de la Transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres produits de contraste à base de sels de gadolinium.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

MULTIHANCE est un produit de première intention lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire. Les situations dans lesquelles une IRM est recommandée figurent dans le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale (2005)¹⁰.

Les produits de contraste paramagnétiques permettent le renforcement du contraste de l'image de certains tissus. L'utilisation de ces produits améliore généralement la reconnaissance des structures anatomiques vasculaires par une meilleure qualité de l'image et pourrait permettre de préciser le diagnostic.

5.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

5.4.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

5.4.2. Taux de remboursement : 65%

¹⁰ Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Haute Autorité de santé, 2005

¹¹ AFSSAPS : Communiqué de presse 07 février 2007. <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/070201.htm>.