



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 avril 2008

OptiMARK 500 µmoles/ml, solution injectable

B/1, flacon 10 ml (CIP 383 966-0)
B/10, flacon 10 ml (CIP 572 163-2)
B/1, flacon 15 ml (CIP 383 967-7)
B/10, flacon 15 ml (CIP 572 164-9)
B/1, flacon 20 ml (CIP 383 968-3)
B/10, flacon 20 ml (CIP 572 165-5)
B/1, seringue pré-remplie 10 ml (CIP 383 972-0)
B/10, seringue pré-remplie 10 ml (CIP 572 166-1)
B/1, seringue pré-remplie 15 ml (CIP 383 974-3)
B/10, seringue pré-remplie 15 ml (CIP 572 167-8)
B/1, seringue pré-remplie 20 ml (CIP 383 976-6)
B/10, seringue pré-remplie 20 ml (CIP 572 168-4)
B/1, seringue pré-remplie 30 ml (CIP 383 977-2)
B/10, seringue pré-remplie 30 ml (CIP 572 169-0)

MALLINCKRODT FRANCE

Gadoversétamide

Liste I

Date de l'AMM : 23/07/2007 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

Inscription Sécurité sociale et Collectivités

B/1, flacon 10 ml (CIP 383 966-0)
B/1, flacon 15 ml (CIP 383 967-7)
B/1, flacon 20 ml (CIP 383 968-3)
B/1, seringue pré-remplie 10 ml (CIP 383 972-0)
B/1, seringue pré-remplie 15 ml (CIP 383 974-3)
B/1, seringue pré-remplie 20 ml (CIP 383 976-6)
B/1, seringue pré-remplie 30 ml (CIP 383 977-2)

Inscription Collectivités

B/10, flacon 10 ml (CIP 572 163-2)
B/10, flacon 15 ml (CIP 572 164-9)
B/10, flacon 20 ml (CIP 572 165-5)
B/10, seringue pré-remplie 10 ml (CIP 572 166-1)
B/10, seringue pré-remplie 15 ml (CIP 572 167-8)
B/10, seringue pré-remplie 20 ml (CIP 572 168-4)
B/10, seringue pré-remplie 30 ml (CIP 572 169-0)

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

gadoversétamide

1.2. Indication

« OptiMARK est indiqué comme produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC) et du foie. OptiMARK renforce le contraste, facilite la visualisation et aide à la caractérisation des lésions focales et des structures anormales du SNC et du foie chez les patients qui présentent une pathologie connue ou fortement suspectée. »

1.3. Posologie

OptiMARK doit être administré exclusivement par un médecin expérimenté dans la pratique de l'IRM clinique.

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique à la dose de 0,2 ml/kg (100 micromoles/kg) de poids corporel. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. L'examen d'imagerie devra être réalisé dans l'heure suivant l'administration du produit de contraste.

En IRM cérébrale, s'il existe une forte suspicion clinique de lésion non confirmée à l'IRM suite à l'administration d'une dose unique du produit de contraste, ou quand l'obtention d'informations plus précises sur le nombre, la taille ou l'étendue des lésions est susceptible d'influencer la prise en charge ou le traitement du patient, une seconde injection en bolus de 100 micromoles/kg pourra être réalisée dans les 30 minutes suivant la première injection, à condition que la fonction rénale du patient soit normale.

L'innocuité d'administrations répétées chez l'enfant, l'adolescent, l'insuffisant rénal et le sujet âgé n'a pas été démontrée.

Les données limitées disponibles pour d'autres agents de contraste à base de gadolinium laissent penser que l'injection d'une triple dose d'OptiMARK (300 micromoles/kg de poids corporel) permettrait d'exclure avec une certitude accrue, la présence de métastases cérébrales supplémentaires dans le cas d'un patient ayant une métastase isolée résécable connue.

OptiMARK ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de deux ans, la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conséquences d'une fonction rénale immature n'ayant pas été étudiées dans cette classe d'âge. L'utilisation d'OptiMARK a été étudiée chez les enfants de 2 ans et plus, et le profil de sécurité s'est avéré similaire à celui noté chez l'adulte.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

V : Divers

08 : Produits de contraste

C : Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique

A : Produits de contraste paramagnétiques

06 : Gadoversétamide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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 explorations cérébrales et médullaires, explorations du rachis, explorations vasculaires et 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.
GADOVIST	gadobutrol	- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. - Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM). - 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
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).
Produits hépato-spécifiques		
CLIAVIST	Ferucarbotran	CLIAVIST® est un produit de contraste destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de lésions focalisées du foie, lorsque les résultats de l'examen sans produit de contraste ne sont pas fiables.
ENDOREM	Fer oxyde (E172)	Détection des lésions tumorales du foie en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).
TESLASCAN	Mangafodipir	Produit de contraste diagnostique pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilisé pour la détection de 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.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Quatre études de non infériorité versus MAGNEVIST ont été déposées par le Laboratoire dans l'exploration du SNC (Etudes 488 et 525) et du foie (Etudes 490 et 526).

3.1. Efficacité

Les quatre études de phase III ont été réalisées selon une méthodologie commune chez les patients adultes ayant une pathologie connue ou suspectée du SNC ou du foie.

Il s'est agi d'études contrôlées, randomisée, avec une phase de relecture en aveugle, ayant évalué les performances techniques de OptiMARK, utilisé en injection intraveineuse unique à la dose de 0.1 mmol/kg de poids corporel par rapport à MAGNEVIST en IRM dans l'exploration du SNC ou du foie.

Les images obtenues avec OptiMARK en pré et post contraste ont été comparée à celles de MAGNEVIST sur la base d'une hypothèse de non infériorité.

La non infériorité était vérifiée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence moyenne de la variation du score de contraste entre la pré- et la post-administration était supérieure ou égale au seuil fixé à -0,5.

Le critère principal de jugement, similaire dans les quatre études, a été d'évaluer la différence de variation des scores de contraste¹ entre les images pré- et post-contraste. Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, précision) ont été étudiées en tant que critères secondaires.

Sur le critère principal, dans chacune des quatre études, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été supérieure au seuil de -0.5 (-0.17 et -0.20 pour les études SNC, -0.17 et -0.06 pour les études foie).

L'analyse des critères secondaires a suggéré une efficacité comparable entre les deux produits en termes de performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, précision notamment).

Ainsi, la non-infériorité d'OptiMARK par rapport à MAGNEVIST a été démontrée en termes de performances techniques (qualité d'image) en IRM pour l'exploration SNC ou du foie.

3.2. Tolérance

Selon le RCP,

La plupart des effets indésirables observés ont été d'intensité faible à modérée et transitoires. Les effets indésirables les plus fréquents ont été la dysgueusie, la sensation de chaleur, les céphalées et les étourdissements.

Des réactions indésirables graves ont été signalées, notamment des réactions anaphylactiques, des réactions cardiovasculaires et des troubles respiratoires allergiques.

¹ Le score de contraste était établi de manière semi-quantitative en prenant en compte l'évaluation de la délimitation de la lésion, la perceptibilité de l'image et l'amélioration du contraste

Remarque particulière relative au syndrome néphrogénique

Un risque potentiel important lié à l'utilisation du gadolinium a été signalé chez les patients ayant une insuffisance rénale et a entraîné l'établissement de la recommandation suivante au niveau du RCP :

Des cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été signalés en association avec l'utilisation de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et chez des patients ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique. OptiMARK ne doit donc pas être utilisé dans ces populations.

Des cas de FSN ont également été signalés chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Débit de Filtration Glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m²) lors de l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium. OptiMARK doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

3.3. Conclusion

Au vu des données présentées, les résultats observés en termes de performances techniques ont montré une non infériorité de OptiMARK par rapport à MAGNEVIST en IRM pour l'exploration du SNC ou du foie.

OptiMARK a été bien toléré. Cependant, comme la plupart des produits de contraste à base de gadolinium, la survenue d'une FSN a été observée chez des patients atteints d'une insuffisance rénale. L'utilisation du produit chez ces patients ne devra être envisagée qu'avec la plus grande précaution.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration du système nerveux central ou du foie.

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 à ce produit.

Intérêt de santé publique

En l'absence de données concernant l'impact de OptiMARK 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 pour IRM, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OptiMARK n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux autres produits de contraste à base de Gadolinium.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 (2005)². 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 d' OptiMARK par rapport aux autres sels de gadolinium ni en termes de performances diagnostiques ni en termes de tolérance.

OptiMARK représente un moyen diagnostique supplémentaire permettant de renforcer le contraste, de faciliter la visualisation et d'aider à la caractérisation des lésions focales et des structures anormales du SNC et du foie chez les patients qui présentent une pathologie connue ou fortement suspectée.

4.4. Population cible

La population cible de OptiMARK correspond à l'ensemble des situations pour lesquelles un examen diagnostique par IRM avec produit de contraste paramagnétique est recommandé pour l'exploration SNC ou hépatique, conformément au guide de bon usage des examens d'imagerie médicale (2005).

D'après de la base de données AMR³, le nombre d'examens IRM avec produit de contraste pratiqués en France en 2006 serait d'environ 1 155 000.

Le nombre total d'examens relatif à l'exploration des territoires crâniens et rachidiens représenterait 57% environ du nombre total d'examen avec produit de contraste, celui relatif à l'exploration hépatique 4.5%⁴.

Ainsi, la population cible annuelle, représentée par le nombre d'examens réalisés en IRM pour l'exploration SNC et/ou foie, serait de l'ordre de 700 000 examens.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Boîtes de 1 unité

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 les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : Adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

Boîtes de 10 unités

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

² Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Haute Autorité de santé, 2005

³ Arlington medical resources 2006

⁴ Extrait des avis Gadovist (population cible) du 29/11/2006 et du 20/02/2008