

AVIS DE LA COMMISSION

7 avril 2004

MAGNEVIST 2 mmol/l solution injectable en seringue pré-remplie de 20 ml (voie intra-articulaire)

Boîte de 1

SCHERING S.A.

Gadopentétate de dimeglumine

Liste I

Date de l'AMM : 29 octobre 2003

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Gadopentétate de dimeglumine : 2 mmol
Equivalent à gadolinium : 0,32 g

1.2. Originalité

MAGNEVIST 2 mmol/l est une solution injectable de gadopentétate de dimeglumine dont la concentration est spécifiquement réservée à l'injection intra-articulaire.

Le gadopentétate de dimeglumine permet un renforcement du contraste de l'image de certains tissus.

MAGNEVIST en solution à la concentration de 500 mmol/l (injection par voie intra-veineuse stricte) est déjà inscrit dans l'indication « imagerie par résonance magnétique nucléaire :

- Pathologie cérébrale et médullaire,
- Pathologie du rachis,
- Exploration vasculaire,
- Pathologie du corps entier».

1.3. Indication

Arthrographie en imagerie par résonance magnétique.

1.4. Posologie

Les règles usuelles de sécurité générale en matière d'imagerie par résonance magnétique (IRM) doivent être observées (exclusion des porteurs de stimulateurs cardiaques et d'implants ferromagnétiques).

Administrer la dose requise par injection intra-articulaire, sous de strictes conditions d'asepsie et conformément aux instructions du paragraphe "Instructions pour l'utilisation et la manipulation" du R.C.P.. L'IRM post-contraste peut être débutée aussitôt après l'injection.

Les recommandations relatives à l'utilisation de Magnevist 2 mmol/l s'appliquent à des champs compris entre 0,2 et 1,5 Tesla.

Le patient doit être en position allongée ou assise lors de l'injection intra-articulaire du produit de contraste, et il doit rester sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes après l'administration.

Adultes

En règle générale, l'administration d'un volume allant jusqu'à 20 ml (jusqu'à 50 ml pour le genou) de Magnevist 2 mmol/l est suffisante pour permettre une opacification satisfaisante de toute articulation. Le volume injecté doit permettre une légère distension de la capsule articulaire.

Enfants

Ce produit n'a pas fait l'objet d'étude chez l'enfant.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

V	:	Divers
08	:	Produits de contraste
C	:	Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique
A	:	Produits de contraste paramagnétiques
01	:	Gadopentétique acide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

ARTIREM® 0,0025 mmol /ml, solution injectable

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Non pertinente

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les produits de contraste iodés de basse osmolalité utilisés en arthro-scanner.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande repose sur des données bibliographiques publiées entre 1994 et 2000.

Au total, 36 études (dont 12 contrôlées et 24 partiellement contrôlées) ont été recensées, regroupant 2369 patients ayant eu une arthrographie par IRM, dont 389 dans les études contrôlées.

Les différentes articulations explorées ont été l'épaule, le genou, la hanche, la cheville, le poignet et les articulations des doigts.

En raison de leurs limites méthodologiques, les études partiellement ou non contrôlées n'ont pas été retenues. Seules les 12 études contrôlées sont détaillées ci-après.

3.1. efficacité

Rappel : Caractéristiques d'un test diagnostique

La **sensibilité** (Se) est la proportion des vrais positifs (VP) parmi les sujets malades : $Se = VP/(VP+FN)$ FN=faux négatifs

La **spécificité** (Sp) est la proportion des vrais négatifs (VN) parmi les sujets non-malades : $Sp = VN/(VN+FP)$ FP=faux positifs

la **valeur prédictive positive** (VPP) d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le diagnostic soit vrai si le signe est présent.

$$VPP = VP/(VP+FP)$$

la **valeur prédictive négative** (VPN) d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le diagnostic soit faux si le signe est absent.

$$VPN = VN/(VN+FN)$$

la **précision** ou **fiabilité** (P) d'un signe pour un diagnostic est le taux de concordance et correspond à « accuracy » en anglais.

$$P = (VP+VN)/(VP+VN+FP+FN)$$

Etude	Patients inclus	Protocole	Résultats
épaule			
Chandani et al. 1995	N = 46 Age : 19-43	Etude non comparative Référence pour le calcul des paramètres : Arthroscopie ou chirurgie ouverte	<u>détection des lésions du ligament glénohuméral :</u> supérieur moyen inférieur Sensibilité : 100 % 89 % 88 % spécificité : 94 % 88 % 100 % précision: 94 % 91 % 97 % VPP : à renseigner VPN : à renseigner
Zanetti M et al. 1998	N = 42 Age : 21-76	Etude non comparative Référence pour le calcul des paramètres : Arthroscopie ou chirurgie ouverte	<u>Rupture tendineuse</u> (selon les observateurs) : Sensibilité 0,86 Spécificité 0,86 - 0,97 Précision 0,86-0,93 VPP 0,55-0,83 VPN 0,94-0,97 <u>la distinction tendon normal / anormal</u> (selon les observateurs) : Sensibilité 0,89–0,92 Spécificité 0,56–0,81 Précision 0,79–0,86 VPP 0,77–0,88 VPN 0,82 – 0,81
Bachman G et al. 1998	N = 38 Age : 19-65	Etude comparative versus arthrographie par scanner, Référence pour le calcul des paramètres : Arthroscopie	<u>Lésions labrales :</u> Arthrographie scanner arthrographie IRM Sensibilité 85 % 88 % Spécificité 100 % 100 % VPP 100 % 100 % VPN 75 % 80 % Précision 89 % 92 % <u>Ruptures de la coiffe du rotateur :</u> Arthrographie scanner arthrographie IRM Sensibilité 73 % p : NS 100 % Spécificité 100 % 100 % VPP 100 % 100 % VPN 85 % 100 % Précision 89 % 100 %
Chandnani VP et al. 1993	N = 30 Age : 19-39	Etude comparative versus IRM classique, arthrographie par scanner, Référence pour le calcul des paramètres : chirurgie	<u>Sensibilité pour les ruptures labrales</u> : 93% pour l'IRM classique, 96% pour l'arthrographie par IRM et 93 % pour l'arthrographie par scanner. <u>Sensibilité pour les fragments détachés</u> : 46 % pour l'IRM classique, 96% pour l'arthrographie par IRM et 52 % pour l'arthrographie par scanner (p<0,05). <u>Sensibilité pour dégénérescence labrale partielle ou complète</u> : 11 % pour l'IRM classique, 56% pour l'arthrographie par IRM et 24 % pour l'arthrographie par scanner (p<0,05).
Flannigan B et al. 1990	N = 23 Age : 16-68	Etude comparative versus IRM classique Référence pour le calcul des paramètres : Arthroscopie ou chirurgie ouverte Comparaison avec IRM	<u>Sensibilité pour les lésions labrales</u> : 33% pour l'IRM classique, 100 % pour l'arthrographie par IRM. <u>Sensibilité pour les ruptures complètes de la coiffe des rotateurs</u> : 64 % pour l'IRM classique, 79 % pour l'arthrographie par IRM. P = non indiqué dans la publication

Etude	Patients inclus	Comparateur	Résultats																
genou																			
Kramer J et al. 1994	N = 58 Age : 18-65	Etude comparative versus IRM conventionnelle Référence pour le calcul des paramètres : arthroscopie ou arthrotomie	<u>détection des lésions chondriales</u> IRM conventionnelle Sensibilité : 62 % Spécificité : 50 % Précision : 49 % Arthrographie par IRM 87 % 100 % 88 % Meilleurs résultats pour l'arthrographie par IRM ($\kappa = 0,91$)																
Applegate GR et al. 1993	N = 37 Age : 17-72	Etude comparative versus IRM conventionnelle. Référence pour le calcul des paramètres : arthroscopie.	<u>diagnostic de ruptures méniscales récidivantes après résection partielle du ménisque :</u> IRM conventionnelle Sensibilité : 69 % Spécificité : 60 % Précision : 66 % VPN : 53 % VPP : 72 % Arthrographie par IRM 89 % 86 % 88 % 80 % 92 % P = non renseigné dans la publication																
Giovagnoni A et al. 1995	N = 31 Age : 28 - 81	Etude comparative versus IRM conventionnelle. Référence pour le calcul des paramètres : arthroscopie.	<u>diagnostic de chondromalacie du genou :</u> IRM conventionnelle Sensibilité : 93% Spécificité : 98% Précision : 92% Arthrographie par IRM 25% 73% 83% p<0,01																
Gagliardi JA et al. 1994	N = 27 Age : 20 - 38	Etude comparative versus IRM conventionnelle et arthro-scanner Référence pour le calcul des paramètres : arthroscopie.	Pas de différence significative entre l'arthro-scanner, l'arthrographie par IRM et l'IRM conventionnelle. Sensibilité, spécificité et précision de l'arthrographie par IRM pour le diagnostic des chondromalacies patellaires : <table> <tr> <th></th><th><u>Sensibilité</u></th><th><u>Spé</u></th><th><u>précision</u></th></tr> <tr> <td>- Grade 1 :</td><td>29%</td><td>98%</td><td>91%</td></tr> <tr> <td>- Grade 2 – 3 :</td><td>80%</td><td>98%</td><td>94%</td></tr> <tr> <td>- Grade 4 :</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr> </table>		<u>Sensibilité</u>	<u>Spé</u>	<u>précision</u>	- Grade 1 :	29%	98%	91%	- Grade 2 – 3 :	80%	98%	94%	- Grade 4 :	100%	100%	100%
	<u>Sensibilité</u>	<u>Spé</u>	<u>précision</u>																
- Grade 1 :	29%	98%	91%																
- Grade 2 – 3 :	80%	98%	94%																
- Grade 4 :	100%	100%	100%																
cheville																			
Chandnani VP et al. 1994	n = 17 Age : 20-48	Etude comparative versus IRM conventionnelle. Référence pour le calcul des paramètres : chirurgie.	<u>détection d'une rupture du ligament antérofibulaire :</u> IRM classique Sensibilité : 50 % Spécificité : 100 % Précision : 59 % Arthrographie par IRM p=0,02 100 % 100 % p=0,009 100 %																
poignet																			
Kovanlikaya I et al. 1997	N = 25 Age : 18-55	Etude comparative versus IRM conventionnelle. Référence pour le calcul des paramètres : arthroscopie et/ou chirurgie.	- Arthrographie par IRM : Selon le ligament atteint, la sensibilité et la spécificité varient de 80 à 100 %																

Schweitzer ME et al. 1992	N = 15	Etude comparative versus IRM conventionnelle. Référence pour le calcul des paramètres : arthroscopie et/ou chirurgie.	<u>Rupture du fibrocartilage triangulaire</u> : - arthrographie par IRM : précision = 83,3 % - arthrographie conventionnelle : sensibilité = 100%, spécificité = 80%, précision = 92,8% P = non indiqué dans la publication
---------------------------------	--------	---	--

Dans les études décrites ci dessus, l'arthrographie par IRM après injection de MAGNEVIST 2 mmol/l a été une méthode diagnostique sensible, spécifique et précise. La sensibilité, la spécificité et la précision de l'arthrographie par IRM après injection de MAGNEVIST 2 mmol/l ont été globalement meilleures que celle de l'IRM classique sans injection de produit de contraste. Les performances diagnostiques sont difficiles à préciser et varient selon l'articulation explorée.

Les résultats d'une métaanalyse publiée par Schulte-Altedorneburg et al. en 2003 dans Skeletal Radiology et portant sur 52 essais cliniques, confirment les conclusions décrites ci-dessus.

3.2. tolérance

D'une façon générale, toute procédure d'injection intra-articulaire conduit à une distension de la capsule et donc à une impression d'inconfort, variable selon le volume injecté. Une des complications majeures d'une telle procédure est la contamination infectieuse. Dans la littérature, le taux d'infection rapporté pour l'arthrographie a été de 0,003% et a varié de 0 à 3,4% pour l'arthroscopie.

La tolérance de MAGNEVIST 2 mmol/l a pu être évaluée sur la base de deux essais thérapeutiques ouverts (non publiés), réalisés chez plus de 2 300 patients, ainsi que sur la métaanalyse réalisée par Schulte-Altedorneburg et al. (2003). La tolérance au cours des essais mentionnés dans le § 3.1 n'est pas décrite dans les publications.

3.2.1 Essais thérapeutiques ouverts

- Le premier a inclus 471 patients de 15 à 78 ans (âge moyen : 41 ans) chez lesquelles une investigation a été nécessaire soit à la suite d'un traumatisme soit pour lésion articulaire dégénérative.
Les articulations atteintes étaient l'épaule (n=219), le genou (n=176), la hanche (n=73) et le poignet (n=3).
La tolérance locale a été considérée comme « bonne » dans 98% des cas et qualifiée de « modérée » dans 2% des cas.
 - Les investigateurs n'ont noté aucun effet indésirable dans 99% des cas, et des effets indésirables modérés dans 1% des cas.
 - Les patients ont, de leur côté, rapporté : une sensation de pression (n= 308 / 394), un inconfort dans l'articulation lors des mouvements (n= 252 / 394), autres « sans précision » (n = 59 / 394).
- Le second a inclus 1 894 personnes de 12 à 85 ans (âge moyen : 46,2 ans), dont 1 889 évaluables.
Les articulations les plus fréquemment explorées ont été l'épaule et le genou.

La tolérance, évaluée par l'investigateur, a été considérée comme « bonne » dans 93,4% des cas, et « modérée » dans 6,2% des cas ; des effets indésirables ont été rapportés dans 10 cas / 1 889.

Les événements indésirables notifiés par les patients (n= 1 083) ont été une impression de pression dans 67% des cas, et un inconfort lors du mouvement de l'articulation dans 61,6% des cas.

3.2.2 Métaanalyse de Schulte-Altedorneburg et al. (2003)

Les auteurs ont revu les données de 52 essais cliniques sur MAGNEVIST 2 mmol/l réalisés entre 1987 et 2001 et totalisant 5 166 patients. Quarante-deux de ces essais (1 412 patients) ont été contrôlés, la référence étant l'arthroscopie ou la chirurgie.

La tolérance locale après injection intra-articulaire de MAGNEVIST 2 mmol/l a été jugée « excellente ». Les effets décrits ont été liés au volume injecté et à la distension de la capsule articulaire.

Aucun effet systémique n'a été observé au cours de ces études. D'après les auteurs, en respectant strictement les mesures d'asepsie, l'injection intra-articulaire de MAGNEVIST 2 mmol/l a été bien tolérée.

3.2.3 Autorisation temporaire d'utilisation

Dans le cadre d'une autorisation temporaire/spéciale d'utilisation délivrée par les autorités suisses, 3 875 patients ont eu une arthrographie avec injection de MAGNEVIST 2mmol/l entre décembre 2002 et juin 2003. Aucun effet indésirable, notamment d'ordre infectieux n'a été rapporté.

3.3. Conclusion

Efficacité

Dans les 12 études contrôlées et décrites ci dessus, l'arthrographie par IRM après injection de MAGNEVIST 2 mmol/l a été une méthode diagnostique sensible, spécifique et précise. La sensibilité, la spécificité et la précision de l'arthrographie par IRM ont été globalement meilleures que celles de l'IRM classique sans injection de produit de contraste. performances diagnostiques sont difficiles à préciser et varient selon l'articulation explorée. La Commission ne dispose pas d'étude comparative versus ARTIREM.

Tolérance

A condition de respecter les mesures d'asepsie, La tolérance locale après injection intra-articulaire de MAGNEVIST 2 mmol/l a été jugée «excellente ». Les effets décrits ont été liés au volume injecté et à la distension de la capsule articulaire. La tolérance générale a été aussi très bonne. Le risque allergique n'a pas été mentionné dans le dossier déposé par la firme.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

MAGNEVIST 2 mmol/l est un produit de contraste paramagnétique à visée diagnostique.

Le caractère de gravité de l'atteinte articulaire peut être défini en fonction des résultats de l'arthrographie par IRM après injection intra-articulaire de MAGNEVIST 2 mmol/l.

La gravité des affections nécessitant la réalisation d'un tel examen articulaire tient avant tout aux conséquences fonctionnelles et douloureuses pouvant altérer ou empêcher l'activité professionnelle, ou sportive ou l'autonomie du patient dans les gestes de la vie quotidienne.

Le rapport efficacité / sécurité d'emploi de MAGNEVIST 2 mmol/l dans le renforcement du contraste en arthrographie par résonance magnétique est important.

MAGNEVIST 2 mmol/l est utilisé en seconde intention, en particulier après la réalisation de radiographies conventionnelles.

Il existe une alternative, autre produit de contraste indiqué dans l'arthrographie par IRM.

Si l'on tient compte de la directive Euratom 97/43, les techniques d'exploration non irradiantes, comme l'IRM, apportent un intérêt de santé publique important. MAGNEVIST 2 mmol/l en injection intra-articulaire est utilisé pour l'arthrographie par IRM et présente, à ce titre, un intérêt de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MAGNEVIST 2 mmol/l partage l'Amélioration du Service Médical Rendu d'ARTIREM.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

Les différentes techniques d'imagerie utilisées dans l'investigation des articulations sont les suivantes :

- la radiographie conventionnelle,
- l'échographie,
- l'arthrographie, examen radiologique réalisé après l'injection d'un produit de contraste iodé dans l'articulation concernée,
- l'arthrographie couplée, dans certaines indications, avec le scanner (arthro-scanner), mais qui est source d'irradiation,
- l'IRM sans injection de produit de contraste ou avec injection intra-veineuse ou, mieux encore, injection intra-articulaire de produit de contraste (arthro-IRM). L'IRM ne délivre pas de radiations ionisantes.
- l'arthroscopie, acte endoscopique permettant à la fois l'exploration et, surtout, la réalisation de gestes thérapeutiques adaptés.

L'examen de première intention reste la radiographie standard qui est suffisante dans un grand nombre de cas et nécessaire à l'interprétation des explorations plus sophistiquées. L'injection intra-articulaire de produit permet la distension de la cavité et améliore la visualisation des structures.

Si le parc d'IRM continue à se développer en France et si l'on tient compte de la directive Euratom 97/43 qui a pour objectif de réduire l'exposition des patients aux radiations ionisantes, l'IRM sera préférée pour l'exploration des articulations suivantes :

- l'épaule, pour des problèmes de radio-protection par rapport à l'arthroscanner,
- le genou et la hanche, où, d'après les experts, l'arthro-IRM est plus performante que les autres techniques, notamment pour les pathologies méniscales, et le labrum

Le poignet et la cheville resteront probablement explorés par arthro-scanner.

4.4. Population cible

On peut estimer qu'il s'agit préférentiellement d'une population jeune, exposée à des lésions mono-articulaires, traumatiques, dans la mesure où, après 70 ans, les lésions sont le plus souvent dépistées par les méthodes d'imagerie conventionnelle.

La population cible dépend de la disponibilité des appareils à IRM.

Les seules données disponibles permettant d'évaluer le nombre d'acte en imagerie articulaire sont les statistiques de la société AMR (Arlington Medical Ressources) qui recueille sur une base déclarative auprès d'un échantillon de radiologues des informations sur les examens qu'ils ont réalisés par modalités diagnostiques.

Selon cette source, le nombre d'examens réalisés en 2001 a été de :

- 268.000 arthrographies par IRM dont 31.100 avec produit de contraste utilisés en intraveineux (11,6 %).
- 220.000 arthrographies conventionnelles
- 72.000 arthro-scanners.

On fait les hypothèses suivantes :

- le pourcentage des IRM réalisées avec une injection de produit de contraste va augmenter, l'injection se faisant en intra-articulaire, au détriment de l'injection intra-veineuse. Dix à 15 % des arthrographies par IRM se feraient avec injection intra-articulaire de produit de contraste.
- Du fait de l'augmentation du nombre d'appareils pour réaliser des IRM (180 en 2001, environ 300 en 2004) et suite à la directive Euratom 97/43, le nombre d'arthrographies par IRM va augmenter et les arthrographies par IRM vont remplacer 20 à 25 % des arthrographies conventionnelles et des arthro-scanners.

On peut estimer que la population cible de MAGNEVIST 2 mmol/l est de l'ordre de 100.000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de MAGNEVIST 2 mmol/l 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 l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %