

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2013

GASTROGRAFINE 370 mg d'iode/ml, solution buvable ou rectale
Flacon de 100 ml (CIP : 34009 300 808 3 2)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	amidotrizoates de méglumine et de sodium
Code ATC (année)	V08AA01 (produit de contraste iodé)
Motif de l'examen	- Renouvellement de l'inscription - Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission, (conformément à l'article R 163-21 du CSS)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	• « Exploration radiologique du tube digestif de façon conventionnelle (radiographie gastroduodénale et colique) ou tomодensitométrie. • Traitement de l'iléus méconial. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 17 novembre 1997
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription médicale

Classement ATC	2013 V V08 V08A V08AA V08AA01	Divers Produit de contraste Produit de contraste iodé Produit de contraste de haute osmolalité, hydrosolubles, à tropisme rénal Acide diatrizoïque
----------------	--	--

02 CONTEXTE

GASTROGRAFINE, Amidotrizoate de sodium, est un produit de contraste de haute osmolalité administré par voie orale ou rectale contenant 370 mg d'iode par ml.

Il s'agit de l'examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 03/08/2007) et de la réévaluation du service médical rendu suite à l'alerte émise par le groupe de travail de l'ANSM dans le cadre de l'initialisation d'une réévaluation démarrée fin 2011 (cf. Synthèse : Réévaluation des produits de contraste iodés).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Exploration radiologique du tube digestif de façon conventionnelle (radiographie gastroduodénale et colique) ou par tomodensitométrie.

Traitement de l'iléus méconial. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Concernant l'exploration radiologique du tube digestif, les médicaments comparateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des produits de contraste baryté et iodé (Cf. SYNTHESE) ayant une AMM dans l'exploration radiologique du tube digestif.

Il s'agit de produits de contraste barytés (ne faisant pas partie de la présente réévaluation) et de certains produits de contraste iodés, ayant les mêmes indications, réévalués par la Commission suite à une réévaluation du rapport bénéfice risque des produits de contraste iodé en décembre 2011 par l'ANSM :

Les Produits de contraste barytés :

Les produits de contraste baryté présentant une meilleure tolérance globale et ayant tous un rapport bénéfice risque favorable n'ont pas fait l'objet de cette réévaluation.

- sulfate de baryum (MICROPAQUE COLON, poudre pour suspension rectale et MICROPAQUE suspension buvable ou rectale), indiqué dans l'opacification du côlon pour exploration radiologique par la méthode du double contraste ou par la méthode par réplétion.
- sulfate de baryum (MICROSTAT, pâte orale) laboratoire GUERBET indiqué dans l'opacification de la partie haute du tube digestif : pharynx, hypopharynx, œsophage dans les explorations radiologiques

Produits de contraste iodés :

-de basse osmolalité :

- ioxaglate de sodium et de méglumine (HEXABRIX 320 (320 mg d'iode/ml solution injectable), laboratoire GUERBET, indiqué dans l'examen de l'appareil digestif.
- iopromide (ULTRAVIST 300 (300 mg d'iode par ml), solution aqueuse injectable et Solution injectable en seringue pré-remplie pour injecteur automatique) laboratoire BAYER, indiqué dans la tomodensitométrie.
- Iodixanol (VISIPAQUE 270 (270 mg I/ml) et VISIPAQUE 320 (320 mg I/ml), solutions injectables) laboratoire GE HEALTHCARE, indiqué dans les examens du tractus gastro-intestinal et la tomodensitométrie.

-haute osmolalité :

- ioxitalamate de méglumine (TELEBRIX GASTRO (300 mg d'iode/ml), solution pour administration par voie orale ou rectale) laboratoire GUERBET, indiqué dans :
 - L'exploration radiologique du tube digestif avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie.
 - La radiographie gastroduodénale.
 - Le lavement opaque, particulièrement en cas de contre-indication du baryum.

Ces médicaments ont tous un SMR important.

Dans le traitement de l'iléus méconial, il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

04.2 Autres technologies de santé

La radiographie classique (sans injection de produits de contraste) ou la tomodensitométrie sans utilisation d'un produit de contraste et l'imagerie par résonnance magnétique sont des alternatives.

Tous ces comparateurs sont cliniquement pertinents.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis de la commission du 13 décembre 2006 (renouvellement de l'inscription).

SMR important

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

►Exploration du tube digestif :

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues de la littérature. Seules trois études en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées par l'AMM ont été prises en compte^{1,2,3}. Ces trois études confirment l'efficacité diagnostique de la GASTROGRAFINE dans l'exploration du tube digestif. Deux des études mettent en évidence un rôle positif de la GASTROGRAFINE dans la diminution du nombre d'actes chirurgicaux et de la durée d'hospitalisation pour occlusion de l'intestin grêle des patients recevant ce produit.

►Traitement de l'iléus méconial :

Deux revues générales ont été identifiées^{4,5}, confirmant le rôle et l'efficacité de ce produit dans le dépistage et traitement de l'iléus méconial du nouveau né.

Ces données confirment la place de GASTROGRAFINE dans l'exploration du tube digestif et le traitement de l'iléus méconial.

06.2 Tolérance

► L'analyse des données de pharmacovigilance au cours de la période du 01 Janvier 2006 au 31 Décembre 2010 (PSUR 7 à 11) a été présentée dans le cadre de cinq rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) et résumé dans le cadre d'un « *Summary Bridging Report* »:

Il n'y a pas eu de problème de tolérance, ni de nécessité pour les autorités de santé de prendre des mesures particulières.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

¹ Hershko DD, Awad N, Fischer D et al. Focused helical CT using rectal contrast material only as the preferred technique for the diagnosis of suspected acute appendicitis: a prospective, randomized, controlled study comparing three different techniques. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1223-9

² Branco BC, Barmparas G, Schnüriger B et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg* 2010 ; 97:470-8.

³ Abbas S, Bissett IP, Parry BR. Oral water soluble contrast for the management of adhesive small bowel obstruction (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18;(3)

⁴ Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2012 ;47(4):772-81

⁵ Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA et al. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics* 2004 ;114:285-90.

La réévaluation de l'ANSM n'a émis aucun avis sur ce produit.
En conséquence, le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

06.3 Données d'utilisation

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Selon le laboratoire cette spécialité a fait l'objet de 38 000 prescriptions en 2010.

06.4 Stratégie diagnostique et thérapeutique

Indication diagnostique

Les données acquises de la science sur les méthodes diagnostiques du système digestif ont également été prises en compte^{3, 4, 5, 6}.

Depuis le dernier avis de la Commission de la transparence du 13/12/2006 pour GASTROGRAFINE, la stratégie diagnostique du tube digestif n'a pas été modifiée. Les explorations radiologiques du tube digestif se font selon le Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale réactualisé en 2013 par la Société Française de Radiologie⁶, qui précise que les explorations pouvant utiliser GASTROGRAFINE sont réalisées pour :

- une suspicion de perforation œsophagienne, une recherche de fuite après chirurgie digestive récente, exploration d'un saignement intestinal en deuxième intention après le scanner thoracique ;
- exploration d'une occlusion chronique ou récurrente du grêle et l'occlusion colique en deuxième intention après le scanner abdominal ;
- rechercher une hernie hiatale ou un reflux devant une douleur thoracique à réaliser en première intention si besoin (signe grave, personne de plus de 50 ans),
- l'exploration d'une dyspepsie chez les patients de plus de 45 ans
- en seconde intention après échec ou impossibilité d'une *endoscopie pour dépistage d'un cancer*. ;
- l'exploration de l'appareil digestif haut chez l'enfant (Transit Oeso-Gastro-Duodéal) en cas de vomissements chroniques (en seconde intention après l'échographie)

Indication traitement de l'iléus méconial

GASTROGRAFINE est le seul produit de contraste ayant l'indication dans le traitement de l'iléus méconial en France. L'iléus méconial est une occlusion intestinale du nouveau-né ; c'est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose. Le lavement par GASTROGRAFINE a alors un rôle double, diagnostique et thérapeutique (levée mécanique de l'occlusion). La seule alternative à ce traitement est la chirurgie.

⁶ Guide de bon usage des examens d'imagerie SFR 2013- <http://gbu.radiologie.fr/>

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, et après débat et vote, la Commission estime que

07.1 Service Médical Rendu dans les indications diagnostiques

- ▀ Les explorations radiologiques de l'appareil digestif réalisées avec GASTROGRAFINE sont utilisées dans des pathologies diverses dont le caractère de gravité dépend des résultats de l'exploration. Les résultats de ces explorations vont permettre de définir si une chirurgie est nécessaire ou non.
- ▀ Cette spécialité est un produit de contraste utilisé dans le cadre d'examens à visée diagnostique.
- ▀ Son rapport efficacité diagnostique/effets indésirables dans ces indications est important.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un examen diagnostique de première ou deuxième intention dans ses indications diagnostiques.
- ▀ Il existe des alternatives concernant l'exploration radiologique de l'appareil digestif (TDM, échographie, IRM...).

- ▀ Intérêt de santé publique : en l'absence de données concernant l'apport diagnostique de GASTROGRAFINE par voie orale ou rectale, par rapport aux alternatives disponibles, son impact sur la santé des patients nécessitant des examens diagnostiques avec utilisation de produits de contraste n'est pas quantifiable.

Compte tenu de la disponibilité d'autres produits de contraste et d'alternatives thérapeutiques, GASTROGRAFINE utilisé par voie orale ou rectale ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GASTROGRAPHINE dans les explorations à visée diagnostiques du système digestif reste important.

07.2 Service Médical Rendu dans le traitement de l'iléus méconial

- ▀ L'iléus méconial est une occlusion intestinale aiguë survenant à la naissance. Elle engage le pronostic vital du nouveau né.
- ▀ Ce produit est utilisé à visée diagnostique et thérapeutique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ce produit dans cette indication est important.
- ▀ Cette spécialité est utilisée en première intention dans cette indication. La seule alternative dans cette indication est la chirurgie.

- ▀ Intérêt de santé publique : L'iléus méconial est une occlusion intestinale liée à un obstacle intraluminal secondaire à une anomalie de la consistance du méconium. Il s'agit d'un des signes et symptômes de la mucoviscidose chez le nouveau-né. Entre 11,7% et 18% des patients atteints d'une mucoviscidose, présentent dans les 24 premières heures de la vie un iléus méconial. Sur la base des données d'incidence de la mucoviscidose, environ 180 nourrissons présentent une mucoviscidose tous les ans en France et parmi eux entre 21 et 33 ont un iléus méconial. Le fardeau de la maladie est donc très faible.

Bien que le service médical individuel rendu par GASTROGRAFINE soit important et qu'il n'y ait pas d'alternative médicamenteuse, au vue de la faible population cible, le traitement par GASTROGRAFINE dans l'iléus méconial ne présente pas d'intérêt de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GASTROGRAFINE dans cette indication reste important.

07.3 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'AMM.