

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
18 décembre 2013

DOTAREM, solution injectable

Flacon de 5 mL (CIP : 34009 358 954 2 4)

Flacon de 10 mL (CIP : 34009 331 713 4 6)

Flacon de 15 mL (CIP : 34009 331 714 0 7)

Flacon de 20 mL (CIP : 34009 331 715 7 5)

DOTAREM, solution injectable, seringue pré-remplie

Seringue pré-remplie de 10 mL (CIP : 34009 358 953 6 3)

Seringue pré-remplie de 15 mL (CIP : 34009 338 403 0 3)

Seringue pré-remplie de 20 mL (CIP : 34009 338 404 7 1)

Laboratoire GUERBET

DCI	Acide gadotérique (sous forme d'oxyde de gadolinium)
Code ATC (2013)	V08CA02 (Produits de contraste paramagnétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) sauf la présentation en seringue pré-remplie de 10 mL Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - autres pathologies du corps entier (dont angiographie). »

SMR	Le service médical rendu par DOTAREM reste important.
ASMR	DOTAREM apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes de tolérance par rapport aux produits de contraste à base de gadolinium exposant à un risque élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) ou modéré (MULTIHANCE) de fibrose néphrogénique systémique, selon la classification de l'agence européenne du médicament.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates (procédures nationales) : - 8 mars 1989 : flacons 10, 15 et 20 mL - 13 février 1995 : seringue pré-remplie - 25 février 2002 : flacon de 5 mL
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	2013 V Divers V08 Produits de contraste V08C Produits de contraste pour IRM V08CA Produits de contraste paramagnétiques V08CA02 acide gadotérique

02 CONTEXTE

DOTAREM est un chélate de gadolinium (Gd) utilisé pour ses propriétés paramagnétiques, comme produit de contraste à visée diagnostique dans les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM). En France, 6 chélates de gadolinium sont actuellement commercialisés. Ils se distinguent, selon la nature du ligand utilisé, par leur structure (linéaire ou macrocyclique) et leur charge (ionique ou non).

Depuis 2006, les données internationales de pharmacovigilance ont permis de mettre en évidence une association entre la survenue d'une maladie systémique, la fibrose néphrogénique systémique (FNS) et une exposition aux chélates de gadolinium. La FNS est une complication retardée (délai médian d'apparition de 5 semaines après l'exposition), rare (400 à 700 cas répertoriés dans le monde à ce jour selon les sources^{1,2}) et potentiellement mortelle des produits de contraste à base de gadolinium. Elle touche les sujets insuffisants rénaux et se caractérise par une fibrose cutanée pouvant s'étendre aux muscles et à d'autres organes comme les poumons, le foie et le cœur.

En 2009, l'agence européenne du médicament (EMA) a mené une évaluation du risque de développer une FNS pour chaque chélate de gadolinium et a publié des recommandations ainsi qu'une classification des spécialités en 3 niveaux de risque^{3,4} :

- risque élevé : OMNISCAN, MAGNEVIST ;
- risque modéré : MULTIHANCE ;
- risque faible : GADOVIST, PROHANCE, DOTAREM.

¹ Registre International de la Fibrose Néphrogénique Systémique. The International Center for Nephrogenic Systemic Fibrosis Research (ICNSFR) ; Yale University. <http://www.icnfd.org/>

² Pirovano G, Munley J, Schultz, Parker J, Kirchin MA, Quince K, Spinazzi A. Nephrogenic systemic fibrosis : a review of published cases and results from three prospective observational studies. European Congress of Radiology. 2012;3:n.B-0699.

³ Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques de fibrose néphrogénique systémique liée à l'administration de produits de contraste à base de sels de gadolinium - Point d'information, 02/12/2009.

⁴ EMA. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents. Procedure No. EMA/H/A-31/1097. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf

Pour l'ensemble des produits de contraste à base de sels de gadolinium, l'EMA :

- met en garde sur le risque de FNS chez les personnes âgées en raison d'une fonction rénale réduite ;
- insiste sur l'absence de données sur l'efficacité de la mise en place de l'hémodialyse en prévention et dans le traitement de la FNS chez des patients non hémodialisés ;
- souligne la nécessité de reporter le nom et la dose du produit de contraste à base de sels de gadolinium administré dans le dossier du patient.

Les produits exposant au plus fort risque de développer une FNS (OMNISCAN, MAGNEVIST) sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les sujets en attente ou ayant récemment reçu une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés.

Depuis 2010, la FDA considère également que certains chélates de gadolinium (OMNISCAN, MAGNEVIST et OPTIMARK non commercialisé en France) exposent à un risque plus important de FNS⁵ et contre-indique leur utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale aiguë ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m² sur la base de données de pharmacovigilance. Parallèlement, l'American College of Radiology (ACR) a publié des recommandations ainsi qu'une classification des spécialités commercialisées aux Etats-Unis en fonction du risque de survenue de FNS⁶.

Tableau 1 : Classifications des produits de contraste à base de gadolinium en fonction du risque de survenue de fibrose néphrogénique systémique.

Risque EMEA	Groupe ACR	Structure	Charge	Chélate de gadolinium	Spécialité
Elevé	I	Linéaire	Non ionique	Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA)	Omniscan
				Gadoversétamide (Gd-DTPA-BMEA)	OptiMARK*
			Ionique	Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA)	Magnevist, Magnevita
Modéré	II	Linéaire	Ionique	Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)	MultiHance
	III			Acide Gadoxetic disodium (Gd-EOB-DTPA)	Primovist*, Eovist*
				Gadofosveset trisodium	Vasovist*, Ablavar*
Faible	II	Macro-cyclique	Non ionique	Gadobutrol (Gd-DO3A-butriol)	Gadovist
				Gadotéridol (Gd-HP-DO3A)	ProHance
			Ionique	Gadoterate meglumine (Gd-DOTA)	Dotarem

I : produits associés au plus grand nombre de cas de FNS

II : produits associés à un faible nombre de cas de FNS « purs », c'est-à-dire où un seul produit de contraste à base de gadolinium peut être incriminé.

III : produits récemment commercialisés

* : produits non commercialisés en France

Ces classifications ont été établies sur la base des propriétés physico-chimiques, des études chez l'animal et des données de pharmacovigilance relatives aux différents chélates de gadolinium.

⁵ FDA. Drug Safety Communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. Sept 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm>

⁶ ACR. ACR Manual on contrast media. Version 9. 2013.

http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2013_Contrast_Media.pdf

Dans ce contexte, le laboratoire sollicite l'examen des spécialités DOTAREM réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26 juin 2007 (JO du 5 mai 2009) et une réévaluation de l'amélioration du service médical rendu.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour :
- pathologies cérébrales et médullaires ;
- pathologie du rachis ;
- autres pathologies du corps entier (dont angiographie). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 0,1 mmol/kg soit 0,2 mL/kg, chez l'adulte comme chez l'enfant et le nourrisson. [...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet d'obtenir des images anatomiques en deux ou trois dimensions. L'IRM anatomique permet notamment de mettre en évidence des tumeurs ou des malformations grâce à la visualisation de la structure anatomique d'un organe. L'IRM permet aussi d'effectuer de l'imagerie fonctionnelle, afin d'étudier la fonction ou l'activité d'un organe. Elle peut être réalisée avec ou sans injection de produit de contraste et constitue un outil de diagnostic, d'aide à la décision ou d'aide au suivi thérapeutique.

Les produits à base de chélate de gadolinium sont les agents de contraste les plus fréquemment utilisés lorsqu'une IRM avec injection de produit de contraste doit être réalisée. Ce sont des produits de diagnostic, dont l'utilisation permet d'améliorer la visualisation des anomalies structurales ou fonctionnelles.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il existe d'autres produits de contraste à base de gadolinium ayant des indications similaires. L'ensemble de ces spécialités est remboursable aux assurés sociaux et agréé aux collectivités.

Spécialité (DCI)	Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
GADOVIST (Gadobutrol)	Bayer Santé	- IRM des territoires crâniens et rachidiens cérébrales et médullaires - IRM foie et reins - Angiographie par RM	29/11/06	Important	V (par rapport aux autres produits de la classe)
MAGNEGITA (Acide gadopentétique)	Insight Agents Gmbh	IRM pour : - pathologies cérébrales et médullaires - pathologies du rachis - pathologies corps entier	Non évalué (générique de MAGNEVIST)		
MAGNEVIST (Acide gadopentétique)	Bayer Santé	IRM pour : - pathologies cérébrales et médullaires - pathologies du rachis - pathologies corps entier	07/04/04	Important	V (par rapport à la prise en charge habituelle)
MULTIHANCE (Gadobénate diméglumine)	Bracco Imaging France	- IRM foie - IRM système nerveux central - Angiographie par RM	05/09/01	Important	V (par rapport aux médicaments de comparaison)
OMNISCAN (Gadodiamide)	GE Healthcare	IRM pour : - pathologies cérébrales et médullaires - pathologies du rachis - pathologies corps entier	02/04/03	Important	V
PROHANCE (Gadotéridol)	Bracco Imaging France	IRM pour : - pathologies cérébrales et médullaires - pathologies du rachis - pathologies corps entier	04/12/96	Important	V (par rapport aux autres produits de contraste paramagnétique)

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une revue de la littérature concernant l'efficacité de DOTAREM incluant 14 publications :

- une étude comparative *versus* examen sans injection de produits de contraste⁷ ;
- sept études comparatives *versus* autres chélates de gadolinium^{8,9,10,11,12,13,14} ;

⁷ Shah DJ, Lim TH. Evaluation of meglumine gadoterate-enhanced MR angiography (MRA) compared with time-of-flight MRA in the diagnosis of clinically significant non-coronary arterial disease: a pooled analysis of data from two clinical trials. Br J Radio! 2012; 85: 596-605

⁸ Rasmus M, Bremerich J, Egelhof T, Huegli RW, Bongartz GM, Bilecen D. Total-body contrast- enhanced MRA on a short wide-bore 1.5-T system: intra-individual comparison of Gd-BOPTA and Gd- DOTA. Eur Radio! 2008; 18: 2265-73

⁹ Szucs-Farkas Z, Froehlich JM, Ulrich M, Wuersten HU, Guignard D, Wyss S, Braunschweig M. 1.0- M gadobutrol versus 0.5-M gadoterate for peripheral magnetic resonance angiography: a prospective randomized controlled clinical trial. JMIR2008; 27: 1399-1405

- trois études comparatives *versus* autres méthodes diagnostiques hors imagerie médicale^{15,16,17} ;
- trois études observationnelles, en ouvert^{18,19,20}.

Aucune étude comparative *versus* autres chélates de gadolinium, multicentrique, réalisée dans les indications de l'AMM chez plus de 30 patients et ayant fait l'objet d'une analyse en intention de traiter n'a été présentée.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence.

07.2 Tolérance

7.2.1 Tolérance générale

Données des études cliniques

Parmi les études relatives à l'efficacité fournies par le laboratoire, neuf mentionnent les effets indésirables observés. Ces études confirment le profil de tolérance décrit dans le RCP de DOTAREM avec une majorité d'effets indésirables à type de nausées, vomissements, prurit, et urticaire.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats de deux études observationnelles concernant la tolérance immédiate suite à l'injection d'un produit de contraste à base de gadolinium:

- une étude prospective ayant étudié l'apparition des effets indésirables²¹ ;
- une étude rétrospective ayant étudié l'apparition des réactions d'hypersensibilités²².

¹⁰ Pennekamp W, Roggenland D, Hering S, Lemburg S, Peters S, Sterl S, et al. Intra-individual, randomised comparison of the MRI contrast agents gadobutrol and gadoterate in imaging the distal lower limb of patients with known or suspected osteomyelitis, evaluated in an off-site blinded read. *Eur Radiol* 2011; 21: 1058-67

¹¹ Anzalone N, Scarabino T, Venturi C, Cristaudo C, Tartare A, Scotti G, et al. Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0m) and gadoterate meglumine (0.5m) at 0.1mmol/gd/kg body weight in a clinical setting. *Eur J Radiol* 2013;82:139-45.

¹² Wagner M, Schilling R, Doebelin P, Huppertz A, Luhur R, Schwenke C, et al. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *Eur J Radiol* (2012), doi 10.1007/s00330-012-2563-6

¹³ Haneder S, Attenberger U, Schoenberg SO, Loewe C, Arnaiz J, Michael HJ. Comparison of 0.5M gadoterate and 1.0M gadobutrol in peripheral MRA: a prospective, single-center, randomized, crossover, double-blind study. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 1213-1221

¹⁴ Papini GDE, Tritella S, Secchi F, Aliprandi A, Di Leo G, Sardanelli F. Myocardial delayed enhancement using a single dose (0.1 mmol/kg) of gadobenate dimeglumine: contrast resolution versus intraventricular blood and viable myocardium. *Radiol Med* 2010; 115 (5): 693-701

¹⁵ Lin C, Luciani A, Belhadj K, Deux JF, Kuhnowski F, Maatouk M, Beaussart P, Cuenod CA, Haïoun C, Rahmouni A. Multiple myeloma treatment response assessment with whole-body dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010; 254: 521-531

¹⁶ Bali MA, Metens T, Denolin V, Delhay M, Demetter P, Closset J, Matas C. Tumoral and nontumoral pancreas: Correlation between quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and histopathologic parameters. *Radiology* 2011; 261: 456-466

¹⁷ Veltman J, Stoutjesdijk M, Mann R, Huisman HJ, Barentsz JO, Blickman JG, Boetes C. Contrast-enhanced magnetic resonance of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 1123- 1133

¹⁸ Emond S, Brunelle F, Khalfi F, Dubourdieu C. Gd-DOTA administration at MRI in children younger than 18 months of age: immediate adverse reactions. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 1401-6

¹⁹ Ishiguchi T, Takahashi S. Safety of gadoterate meglumine (Gd-DOTA) as a contrast agent for magnetic resonance imaging: results of a post-marketing surveillance study in Japan. *Drug RD* 2010; 10: 133-145

²⁰ Maurer M, Heine O, Wolf M, Durmus T, Wagner M, Hamm B. Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors: results in more than 84 000 patients. *European Journal of Radiology* 2012; 81: 885-890

²¹ Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, Sina A, et al. Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR. Multicenter experience with 17,767 patients from the euroCMR registry. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2011; 4 (11): 1171-6

²² Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, Cho SH. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012; 264 (2): 414-22

La fréquence des réactions observées avec DOTAREM a été similaire à celle des autres chélates de gadolinium (3 / 1 208 soit 0,25 % d'effets indésirables immédiats et 31 / 38 580 soit 0,080 % de réactions d'hypersensibilité immédiates).

Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les cinq derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 1^{er} octobre 2007 au 30 septembre 2012. En considérant qu'une dose correspond à un patient traité, l'exposition à l'acide gadotérique sur cette période a été estimée à 20 689 879 patients dans le monde. Au cours de cette période, 1 360 cas d'effet indésirable ont été notifiés dont 1 073 (78,9 %) par des professionnels de santé. Au total, 480 cas (35,3 %) graves dont 18 cas fatals ont été signalés. Les causes de décès ont été une FNS (7 cas « confondus », pour lesquels le patient a reçu plusieurs produits de contraste différents avant de développer la maladie), une réaction anaphylactique ou un arrêt cardio-respiratoire (9 cas), une décompensation cardiaque (1 cas) et une hémorragie (1 cas).

Modifications du RCP

Depuis le précédent avis de la Commission, en date du 21 janvier 2009, des modifications ont été apportées afin d'harmoniser le RCP de DOTAREM au niveau européen :

- rubrique 4.3 Contre-indication : « antécédents d'hypersensibilité à l'acide gadotérique, à la méglumine ou à tout produit contenant du gadolinium ».
- rubrique 4.4 Mises en garde et précaution d'emploi : « acide gadotérique ne doit pas être injecté par voie sous arachnoïdienne (ou épidurale) »
 - sous-section 4.4.1 Mises en garde : « Il existe un risque d'hypersensibilité quelle que soit la dose injectée » ; « L'injection d'acide gadotérique peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients présentant un asthme non contrôlé par le traitement, la décision d'administrer l'acide gadotérique doit être prise après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque » ; « Comme observé avec les produits de contraste iodés, les réactions d'hypersensibilité peuvent être plus graves chez les patients traités par bêtabloquant, particulièrement s'ils sont asthmatiques. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité par les bêta-stimulants » ;
 - sous-section 4.4.2 Précautions d'emploi : « Selon la quantité d'acide gadotérique à administrer à l'enfant, il est préférable d'utiliser des flacons d'acide gadotérique et une seringue à usage unique d'un volume adapté à cette quantité afin d'obtenir une meilleure précision du volume injecté » ; « Chez les patients présentant des antécédents convulsifs, il existe un risque convulsif accru ».
- rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : « Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été observée. Aucune étude formelle d'interaction n'a été menée ».
- rubrique 4.8 Effets indésirables :
 - modification ou ajout des fréquences de certains effets indésirables dont les céphalées et paresthésies (très fréquentes > 1/10) et les nausées, vomissements et réactions cutanées (fréquents > 1/100 à < 1/10) ;
 - ajout dans « investigations : très rare diminution de la saturation en oxygène ».

7.2.2 Tolérance spécifique

La Fibrose Néphrogénique Systémique est une affection sclérodermiforme, décrite pour la première fois en 1997 chez des patients dialysés. Elle se manifeste par une atteinte cutanée qui débute le plus souvent au niveau des membres inférieurs avant de s'étendre aux membres supérieurs et au tronc en épargnant le visage et le cou. Les lésions se présentent sous la forme de plaques ou de papules indurées et brunâtres fréquemment associées à un aspect en peau d'orange. Ces lésions cutanées peuvent induire un trouble de l'extension des articulations et une réduction de la mobilité. Par ailleurs des lésions systémiques peuvent être observées avec des atteintes d'organes tels que le cœur ou les poumons. Le pronostic de la FNS dépend de l'extension et de la sévérité de la fibrose. Une détérioration progressive de l'état clinique est généralement observée, pouvant entraîner le décès dans 20 à 30 % des cas. Actuellement, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans cette pathologie.

Le facteur causal de la FNS est l'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium. Le délai médian d'apparition des premiers symptômes est de 5 semaines (le plus souvent compris entre 2 et 10 semaines) après l'exposition. Il existe deux types de cas de FNS : les cas dits « purs » (ou « non confondus »), où le patient n'a reçu qu'un seul type d'agent de contraste, et les cas dits « confondus » (ou « mixtes »), pour lesquels le patient a reçu plusieurs produits de contraste à base de gadolinium (identiques ou non) avant de développer la maladie. De nombreux facteurs de risque semblent également contribuer au développement de cette complication. Ainsi l'ensemble des patients ayant développé une FNS étaient insuffisants rénaux (DFG < 30 mL/min). La dose, la fréquence et la structure chimique du chélate de gadolinium utilisé semblent également influencer sur le risque de FNS puisque la majorité des cas a été observée après plusieurs injections de fortes doses de certains chélates de gadolinium. D'autres facteurs tels que l'utilisation de fortes doses d'érythropoïétine, la présence d'une acidose métabolique, l'augmentation du produit phosphocalcique ou la présence d'un syndrome inflammatoire chronique sont encore controversés.

La physiopathologie de la FNS n'est pas clairement établie. L'hypothèse la plus courante est celle d'une dissociation du chélate de gadolinium par un phénomène de transmétallation, c'est-à-dire de compétition entre les ions endogènes (zinc, cuivre, fer, calcium. . .) et les ions gadolinium au niveau des sites de chélation. Ce phénomène permettrait le relargage dans la circulation de la forme libre du gadolinium. Le gadolinium se déposerait ensuite dans les tissus après s'être lié à un anion tel que le phosphate, entraînant l'activation des fibrocytes circulants. La transmétallation serait favorisée par l'augmentation de l'exposition (dose et/ou fréquence augmentées, élimination diminuée notamment en cas d'insuffisance rénale...) et par la moindre stabilité de certains chélates de gadolinium.

La fréquence de cette complication est estimée au maximum à 3,5 % dans les situations les plus à risque (injection de gadodiamide chez les patients dialysés) mais semble beaucoup plus faible chez les patients transplantés rénaux ou ayant un DFG < 30 ml/min et quasi nul lorsque le DFG est supérieur à 30 ml/min^{5,23,24}.

Données des études physico-chimiques

Les différents chélates de gadolinium se distinguent par leur structure (linéaire ou macrocyclique) et leur charge (ionique ou non). Ces propriétés déterminent la stabilité physico-chimique des molécules :

²³ Mailliez S, Jauréguy J, Renou M et al. Fibrose systémique néphrogénique au cours de l'insuffisance rénale chronique. In : Actualités néphrologiques 2008.

http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2008/2008_16.pdf

²⁴ Amel S, Clément O, Frances C, et al. Etude prospective sur la fibrose systémique après administration de produits de contraste chez les patients hémodialysés: résultats de l'étude Pro-Finest. J Pharm Clin 2012; 31(3): 149-58

- les complexes linéaires ont une stabilité thermodynamique plus faible que les complexes macrocycliques et se dissocient donc plus facilement ;
- les complexes ioniques ont une stabilité cinétique plus faible que les complexes non ioniques et se dissocient donc plus rapidement.

Ces données sont en faveur d'une moindre stabilité des complexes de gadolinium linéaires (dissociation plus importante) par rapport aux complexes macrocycliques. Par ailleurs, le caractère non ionique semble être un élément défavorable lorsqu'un phénomène de dissociation est engagé (dissociation plus rapide).

Données des études cliniques

Le laboratoire a fourni les résultats de trois études observationnelles visant à déterminer la fréquence de FNS chez l'insuffisant rénal après IRM avec ou sans injection de produit de contraste^{24,25,26}. L'une de ces études a permis d'identifier rétrospectivement 6 cas de FNS chez 367 patients atteints d'insuffisance rénale terminale et ayant reçu un chélate de gadolinium (1,6 %). Parmi les 325 examens IRM pour lesquels le produit de contraste était connu, 153 ont été réalisés avec OMNISCAN (47,1 %), 64 avec MAGNEVIST (19,7 %), 56 avec DOTAREM (17,2 %), 17 avec GADOVIST (5,2 %), 15 avec PROHANCE (4,6 %), 12 avec MULTIHANCE (3,7 %) et 8 avec PRIMOVIST (2,5 %). Les produits de contraste considérés comme suspects dans les 6 cas de FNS observés ont été : l'OMNISCAN (2 cas « purs » et 4 cas « complexes »), le MAGNEVIST (2 cas « complexes ») et le DOTAREM (2 cas « complexes »).

Données de pharmacovigilance

Depuis sa commercialisation en 1989, l'exposition à l'acide gadotérique a été estimée à 37 000 000 patients dans le monde. Au cours de cette période, 15 cas « confondus » de FNS où le DOTAREM peut être suspecté ont été notifiés, dont 5 pour lesquels le diagnostic clinique et histologique est bien établi. Aucune modification de RCP relative au risque de FNS n'est survenue depuis le précédent avis de la Commission, en date du 21 janvier 2009.

Plan de gestion de risque

Depuis 2009, l'ensemble des produits de contraste à base de gadolinium dispose d'un plan de gestion de risques européen focalisé sur la FNS. Une étude prospective visant à détecter toute suspicion de FNS chez plus de 40 000 patients insuffisants rénaux est actuellement en cours dans le cadre de ce plan.

■ Le risque de FNS a conduit les agences européenne et américaine du médicament à établir des recommandations^{4,5} d'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium (tableau 3) et à classer ces produits en fonction de leur niveau de risque (tableau 2). Les autorités de santé japonaises²⁷, la Société Européenne de Radiologie Urogénitale²⁸ (ESUR) et le collège américain de radiologie⁶ ont émis des recommandations similaires à celles de l'EMA et de la FDA.

L'incidence de la FNS semble avoir diminué depuis la diffusion de ces recommandations²⁹.

²⁵ Janus N, Launay-Vacher V, Karie S, et al. Prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in renal insufficiency patients: results of the FINEST study. *European Journal of Radiology* 2010; 73: 357-359

²⁶ Heinz-Peer G, Neruda A, Walschinger B, et al. Prevalence of NSF following intravenous gadolinium-contrast media administration in dialysis patients with endstage renal disease. *Eur J Radiol* 2010; 76: 129-134

²⁷ PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information. No. 285 November 2011

²⁸ Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, Clement O, Leander P, Heinz-Peer G, Reimer P, Stacul F, van der Molen A, Webb JA; ESUR Contrast Medium Safety Committee. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013 Feb;23(2):307-18. doi: 10.1007/s00330-012-2597-9. Epub 2012 Aug 4. Review.

²⁹ Wang Y, Alkasab TK, Narin O, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology*. 2011 Jul;260(1):105-11. doi: 10.1148/radiol.11102340. Epub 2011 May 17.

Tableau 2 : Classifications des produits de contraste à base de gadolinium en fonction du risque de survenue de fibrose néphrogénique systémique et principaux arguments.

Risque EMA	Groupe ACR	Structure	Charge	Constante de stabilité thermo- dynamique (à pH 7,4)	Demie-vie de dissociation (à pH 1,0 et 25°C)	Chélate de gadolinium	Spécialités	France	Europe		USA		
								Année d'AMM	Unités vendues jusqu'à 2009 (millions)	Nombre cas purs de NFS, fin 2008	Année d'AMM	Part de marché en 2008 (%)	Nombre cas purs de NFS, fin 2008
Elevé	I	Linéaire	Non ionique	14,9	< 5 s	Gadodiamide	Omniscan	1994	47	438	1993	20	382
				15,0	< 5 s	Gadoversétamide	OptiMARK*	-	0,8	7	1999	NR	35
			Ionique	17,7	< 5 s	Gadopentetate dimeglumine	Magnevist, Magneqita	1988	95	135	1988	50	195
Modéré	II	Linéaire	Ionique	18,4	< 5 s	Gadobenate dimeglumine	MultiHance	1998	6	0	2004	NR	1
	III			18,7	< 5 s	Acide Gadoxetic disodium	Primovist*, Eovist*	-	0,15	0	2008	NR	0
				18,9	< 5 s	Gadofosveset trisodium	Vasovist*, Ablavar*	-	0,05	0	2008	NR	0
Faible	II	Macro- cyclique	Non ionique	14,7	43 h	Gadobutrol	Gadovist	2000	2,6	0	2011	NR	SO
				17,1	3,9 h	Gadotéridol	ProHance	1994	12,3	1	1992	NR	0
			Ionique	19,3	338 h	Gadoterate meglumine	Dotarem	1989	22,4	0	2013	NR	SO

I : produits associés au plus grand nombre de cas de NFS
 II : produits associés à un faible nombre de cas purs de NSF
 III : produits récemment commercialisés

NR : non renseigné
 SO : sans objet
 * : produits non commercialisés en France

Tableau 3 : Recommandations relatives au risque de de survenue de fibrose néphrogénique systémique.

Produit	EMA	FDA
Omniscan, OptiMARK*, Magnevist, Magneqita	- Contre-indication chez l'IR sévère et le transplanté hépatique. - Précaution d'emploi chez l'IR modéré, selon rapport bénéfice /risque, utiliser la dose diagnostic minimum, 7 jours entre 2 IRM	- Contre-indication l'IR aigu ou sévère.
MultiHance, Primovist*, Vasovist*	- A éviter chez l'IR sévère et le transplanté hépatique ; utiliser la dose diagnostique minimum, 7 jours entre 2 IRM	- A éviter chez les patients ayant une altération des fonctions d'élimination des médicaments (connues ou suspectées)
Dotarem, Gadovist, ProHance	- Précaution chez l'IR sévère et le transplanté hépatique ; utiliser la dose diagnostique minimum, 7 jours entre 2 IRM	

07.3 Données d'utilisation

Les données de vente de DOTAREM, en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre janvier 2012 et décembre 2012 (données GERS) sont présentées ci-dessous.

Présentations de DOTAREM	Données de vente GERS (boîtes)
Flacon de 5 mL	10 426
Flacon de 10 mL	79 599
Flacon de 15 mL	279 366
Flacon de 20 mL	424 271
Seringue de 10 mL	26 585
Seringue de 15 mL	1 700 949
Seringue de 20 mL	1 245 216

DOTAREM est le produit de contraste paramagnétique le plus utilisé en France (environ 60 % des produits de contraste à base de gadolinium vendus selon les données GERS 2012).

07.4 Stratégie diagnostique

Les produits de contraste paramagnétiques permettent généralement d'améliorer la visualisation des structures anatomiques ou vasculaires par une meilleure qualité de l'image obtenue par résonance magnétique. Les explorations utilisant ces produits sont réalisées selon le « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale³⁰ » réactualisé en 2013 par la Société Française de Radiologie, qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de DOTAREM dans la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée. Il reste, comme les autres produits de contraste à base de gadolinium, un produit de première intention lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire.

³⁰ Guide de bon usage des examens d'imagerie SFR 2013- <http://gbu.radiologie.fr/>

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection n'est connu qu'au terme de l'exploration IRM.
- ▶ DOTAREM est un médicament à visée diagnostique. Il peut être utilisé pour améliorer le contraste en IRM pour augmenter la détection des anomalies structurales ou fonctionnelles.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans les indications de l'AMM est important.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques.
- ▶ DOTAREM entre dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention.

▶ Intérêt de santé publique : en l'absence de données concernant l'apport diagnostique de DOTAREM par rapport aux alternatives disponibles, son impact sur la santé des patients nécessitant des examens diagnostiques par imagerie par résonance magnétique avec utilisation de produits de contraste n'est pas quantifiable.

Compte tenu de la disponibilité d'autres produits de contraste en imagerie par résonance magnétique et d'alternatives thérapeutiques, DOTAREM ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOTAREM reste important dans les indications de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que DOTAREM apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes de tolérance par rapport aux produits de contraste à base de gadolinium exposant à un risque élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) ou modéré (MULTIHANCE) de fibrose néphrogénique systémique, selon la classification de l'agence européenne du médicament.

08.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de DOTAREM 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.