

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018

Acide gadobénique**MULTIHANCE 0,5 mmol/mL, solution injectable en seringue préremplie**

B/1 Seringue de 10 mL (CIP : 34009 388 796 6 7)

B/1 Seringue de 15 mL (CIP : 34009 388 797 2 8)

B/1 Seringue de 15 mL avec nécessaire d'administration (trousse manuelle) (CIP : 34009 300 313 0 8)

B/1 Seringue de 15 mL avec nécessaire d'administration (trousse automatique) (CIP : 34009 300 313 2 2)

B/1 Seringue de 20 mL (CIP : 34009 388 798 9 6)

B/1 Seringue de 20 mL avec nécessaire d'administration (trousse manuelle) (CIP : 34009 300 313 1 5)

B/1 Seringue de 20 mL avec nécessaire d'administration (trousse automatique) (CIP : 34009 300 313 3 9)

MULTIHANCE 0,5 mmol/mL, solution injectable

B/1 Flacon de 10 mL (CIP : 34009 347 412 9 6)

B/1 Flacon de 15 mL (CIP : 34009 347 413 5 7)

B/1 Flacon de 20 mL (CIP : 34009 347 414 1 8)

Laboratoire BRACCO IMAGING FRANCE

Code ATC	V08CA08 (produit de contraste paramagnétique)
Motif de l'examen	Extension d'indication chez les enfants de plus de 2 ans.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 2 ans) . MULTIHANCE ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise.»

Avis favorable à la prise en charge dans l'extension d'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - les données de pharmacocinétique de MULTIHANCE chez l'enfant âgé de 2 à 18 ans, - le caractère indispensable de ce médicament dans l'imagerie diagnostique du foie, étant donné la captation hépatocytaire en phase tardive, spécifique à MULTIHANCE, - la classification de MULTIHANCE comme étant à risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et à risque élevé d'accumulation de gadolinium dans le cerveau, - l'absence de données sur la qualité de vie, mais la réalisation de l'imagerie pouvant permettre d'effectuer un diagnostic en évitant la réalisation d'une biopsie, la Commission considère que MULTIHANCE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'imagerie du foie, chez les enfants âgés de 2 ans à 18 ans.
ISP	MULTIHANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En phase dynamique précoce dans l'imagerie du foie, MULTIHANCE est un médicament de première intention au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium. Néanmoins, lors du choix du produit de contraste, il est important de noter que MULTIHANCE est davantage à risque que les autres produits de contraste à base de gadolinium en termes de fibrose néphrogénique systémique et d'accumulation de gadolinium dans les tissus, notamment le cerveau. En phase tardive de l'IRM du foie, MULTIHANCE est le seul médicament de première intention, étant donné sa spécificité de captation hépatocytaire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : – 2 Juin 1998 MULTIHANCE flacons (procédure de reconnaissance mutuelle) – 31 Octobre 2008 MULTIHANCE seringues pré-remplies (procédure décentralisée) Rectificatifs le 15 janvier 2018 suite à la réévaluation par le PRAC de tous les produits de contraste à base de gadolinium : suspension des indications de MULTIHANCE dans le SNC, le cerveau, la moelle épinière, le sein et l'ARM et du corps entier*. Modifications du RCP : En rubrique 4.1 Indications thérapeutiques « [le PDCG] ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que de diagnostic ne peut être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste ». En rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration « la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée ». Un PGR est associé à cette AMM.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	V V08 V08C V08CA V08CA08	Divers Produits de contraste Produits de contraste pour IRM Produit de contraste paramagnétique Acide gadobénique

*L'historique d'obtention des AMM dans les indications qui ont été suspendues depuis le 15 janvier 2018 n'est pas rappelé.

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de MULTIHANCE 0,5 mmol/mL, solution injectable dans l'extension de son indication de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les enfants (âgés de plus de 2 ans).

En 2017, une réévaluation par le PRAC¹ a confirmé l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les produits de contraste de structure linéaire (dont MULTIHANCE fait partie) qu'avec ceux ayant une structure macrocyclique. Aucune preuve clinique d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence. En particulier, aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit.

Les AMM de la plupart des produits de contraste de structure linéaire ont été suspendues, mais concernant MULTIHANCE, l'EMA a recommandé de maintenir son AMM, uniquement dans

¹ Final PRAC assessment report following the re-examination procedure. 06 July 2017. Procedure N° EMA/PRAC/411650/2017. Referral under article 31 of Directive 2001/83/EC

l'imagerie du foie². En effet, dans le foie, MULTIHANCE répond à un besoin médical particulier car il est le seul à être capté spécifiquement par les hépatocytes (contrairement aux autres produits de contraste à base de gadolinium) ce qui permet un rehaussement d'IRM en phase tardive au niveau hépatique pour la détection des tumeurs faiblement vascularisés¹.

Dans son avis du 25 juillet 2018, lors de la réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR IV à MULTIHANCE chez l'adulte dans l'IRM du foie³.

03 INDICATION DIAGNOSTIQUE

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes **et les enfants (âgés de plus de 2 ans)**.

MULTIHANCE ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise.»

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée pour le gadobénate de diméglumine chez les patients adultes et les enfants est de 0,05 mmol/kg de la masse corporelle, soit 0,1 mL/kg de la solution 0,5 mol/L. La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

Si nécessaire, l'injection peut être répétée chez les sujets ayant une fonction rénale normale. »

05 BESOIN MEDICAL

Dans l'imagerie du foie, qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte, un rehaussement par produit de contraste est nécessaire lorsque l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sans produit de contraste n'a pas permis de réaliser le diagnostic souhaité.

Par rapport aux techniques d'imageries irradiantes, l'IRM est davantage recommandée dans le suivi des enfants pour éviter l'exposition répétée aux rayonnements ionisants et le risque de cancer associé^{4,5,6}.

² Les autres indications dans l'IRM du système nerveux central, du cerveau et de la moelle épinière, dans l'angiographie par résonance magnétique et dans l'imagerie du sein ont été suspendues par l'ANSM depuis le 15 janvier 2018.

³ Avis de la Commission de Transparence du 25 juillet 2018 pour MULTIHANCE suite à la réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium.

⁴ Bhargava R, Hahn G et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: review and recommendations for current practice. *Magnetic Resonance Insights* 2013; 6:95-111.

⁵ Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 2002; 32:228-231.

⁶ Brenner DJ, Elliston CD et al. Estimates of the cancer risks from pediatric CT radiation are not merely theoretical: comment on "point/ counterpoint: in x-ray computed tomography, technique factors should be selected appropriate to patient size. Against the proposition" *Med Phys* 2001; 28:2387-8.

L'intérêt de l'IRM du foie avec un produit de contraste à base de gadolinium repose sur 2 caractéristiques principales:

- Etant donné l'administration par voie intraveineuse, tous les produits de contrastes sont rapidement transportés jusqu'au foie par la veine portale hépatique ou l'artère hépatique. Tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent donc être utilisés en phase dynamique précoce pour identifier des carcinomes fortement vascularisés¹.
- Une captation hépatocytaire en phase tardive, permet d'identifier des zones hypovascularisées, tels que les métastases des cancers colorectaux, et permet d'effectuer un diagnostic différentiel entre les nodules bénin du foie et les carcinomes hépatocellulaire¹. Cette captation tardive nécessite des transporteurs polypeptidiques (OATP B1/B3)⁷. Parmi les produits de contraste à base de gadolinium commercialisés en France, seul MULTIHANCE (acide gadobénique) peut être capté par les hépatocytes via ces transporteurs.

Les recommandations de la Société Européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR)⁸ soulignent l'intérêt des produits de contraste pour l'obtention d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et de données fonctionnelle avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (spécifique à MULTIHANCE).

Pour les IRM du foie avec rehaussement de contraste en phase dynamique précoce, chez l'adulte et chez l'enfant le besoin médical est couvert par les autres produits de contraste à base de gadolinium.

Pour les IRM du foie avec rehaussement de contraste en phase tardive avec captation hépatocytaire, le besoin médical n'est pas couvert chez l'enfant.

⁷ Van Beers BE, Daire J.L and Garteiser P. New imaging techniques for liver diseases. Journal of Hepatology 2015; 62:690-700

⁸ Neri E, Bali MA et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. Eur Radiol 2016; 26:921-31.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments utilisés chez l'enfant à partir de 2 ans lorsque le diagnostic dans le foie est nécessaire et qu'il ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste. Ces médicaments ne sont pas captés spécifiquement par les hépatocytes ; or une captation hépatocytaire en phase tardive peut être nécessaire notamment pour effectuer un diagnostic différentiel entre les nodules bénin du foie et les carcinomes hépatocellulaire¹.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DOTAREM (acide gadotérique) Guerbet France	Imagerie par résonance magnétique pour : · pathologies cérébrales et médullaires, · pathologies du rachis, · et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).	Réévaluation (25/07/2018)	Important	La Commission considère que DOTAREM, comme GADOVIST et PROHANCE, apporte une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
GADOVIST (gadobutrol) Bayer Helathcare SAS	GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, et chez l'enfant de 2 ans et plus pour le : · Rehaussement du contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. · Rehaussement du contraste en 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. · Rehaussement du contraste en Angiographie par Résonance Magnétique (ARM). GADOVIST peut également être utilisé pour l'IRM des pathologies du corps entier. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.	Réévaluation (25/07/2018)	Important	La Commission considère que GADOVIST, comme DOTAREM et PROHANCE, apporte une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle.	oui
PROHANCE (gadotéridol) BRACCO Imaging France	Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'adulte et l'enfant : · pathologies cérébrale et médullaire, · pathologie du rachis, · pathologies du corps entier.	Réévaluation (25/07/2018)	Important	La Commission considère que PROHANCE, comme GADOVIST et DOTAREM, apporte une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle.	oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Le recours à un produit de contraste est nécessaire lorsque l'imagerie sans produit de contraste n'a pas permis d'établir un diagnostic, ou lorsqu'un doute persiste. Par conséquent les autres techniques d'imageries sans produit de contraste (IRM, scanner, échographie⁹), ne sont pas considérées comme des comparateurs.

► Conclusion

En phase dynamique précoce, les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent pour une captation hépatocytaire en phase tardive.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge chez l'enfant de plus de 2 ans dans le foie
Allemagne	Oui
Autriche	Oui
Belgique	Oui
Bulgarie	Non
Danemark	Non
Espagne	Oui
Finlande	Non
Grèce	Oui
Hongrie	Oui
Italie	Non
Norvège	Non
Pologne	Non
Portugal	Non
République Tchèque	Oui
Roumanie	Non
Royaume-Uni	Non
Suède	Non

⁹ Société Française de Radiologie. Guide bon usage des examens d'imagerie médicale. Disponible en ligne : <http://gbu.radiologie.fr/>

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seules les évaluations dans l'indication de l'IRM du foie sont présentées.

Date de l'avis	09/05/2007 et 14/03/2012 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et indiqué dans : IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu. [...]
SMR	Important

Date de l'avis	03/03/1999 (Inscription)
Indication	Produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie, pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu.
SMR	Important
ASMR	En l'absence de contrôle histologique et d'essai comparatif, aucune amélioration du service médical rendu ne peut être reconnue à MULTIHANCE par rapport à ENDOREM et TESLASCAN.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Pour appuyer sa demande, le laboratoire a fourni des études non comparatives :

- 2 études de pharmacocinétiques réalisées chez l'enfant à partir de 2 ans qui seront présentées succinctement en raison de leur nature,
- une étude rétrospective, non-comparative¹⁰ ayant évalué le rehaussement des images obtenues à l'IRM avec MULTIHANCE chez 19 patients. Cette étude ne sera pas détaillée au regard de son faible niveau de preuve.

9.1.1 Données de pharmacocinétique

Deux études de pharmacocinétique ont été réalisées avec MULTIHANCE chez l'enfant de 2 ans et plus, l'une chez 15 patients sains âgés de 2 à 15 ans, l'autre chez 25 patients âgés de 2 à 5 ans dans l'imagerie du SNC (cette indication a depuis été suspendue suite à la réévaluation des produits de contraste par le PRAC¹). Ces études sont également présentées dans l'étude de Spinazzi et al¹¹ qui comprend au total 8 études de pharmacocinétique et qui porte sur 80 patients âgés de 2 ans à 47 ans. Le même modèle cinétique est décrit dans l'ensemble de la population à partir de 2 ans. Par conséquent, la posologie de MULTIHANCE adaptée au poids corporel de chaque patient entraîne une exposition systémique et une concentration maximale similaire chez

¹⁰ Chavhan GB, Mann E et al. Gadobenate-dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging for hepatic lesions in children. *Pediatr Radiol* 2014; 44:1266-74

¹¹ Spinazzi A, Lorusso V et al. MultiHance clinical pharmacology: Biodistribution and MR enhancement of the liver. *Acad Radiol* 1998; 5:S86-S89.

l'enfant et l'adulte, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez l'enfant de 2 ans à 18 ans (recommandations ICH E11¹²).

09.2 Tolérance

9.2.1 Données du PRAC sur la FNS et l'accumulation de gadolinium dans le cerveau

Depuis 2009, les recommandations de l'EMA les classent par niveau de risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS) en fonction de leurs caractéristiques structurelles :

- risque élevé (structure linéaire) : OMNISCAN, MAGNEVIST,
- risque modéré (structure linéaire) : MULTIHANCE,
- risque faible (structure macrocyclique) : GADOVIST, PROHANCE, DOTAREM.

En mars 2016, une réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium a été démarrée au niveau européen suite à la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, dont le cerveau. Le PRAC, sur la base de données de la littérature en mars 2017, et le CHMP en juillet 2017, ont confirmé l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les produits de contraste de structure linéaire qu'avec les macrocycliques. Aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence et aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit.

Chez l'animal, la neurotoxicité du gadolinium a été considérée par le PRAC comme établie. Chez l'Homme, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives)¹³. Dans ce contexte, l'ANSM a décidé, le 15 janvier 2018, de :

- suspendre l'AMM du produit linéaire intraveineux gadodiamide (OMNISCAN)
- suspendre l'AMM des formulations intraveineuses de l'acide gadopentétique (MAGNEVIST)
- maintenir l'AMM de l'acide gadobénique (MULTIHANCE), produit linéaire intraveineux, uniquement en cas d'utilisation dans le cadre de l'imagerie du foie.

Des restrictions d'utilisation à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mise en place pour tous les produits dont l'AMM était maintenue^{1,13,14}.

9.2.2 Données issues d'une étude rétrospective sur la tolérance

Une étude rétrospective sur les données de tolérance a été réalisée chez des patients pédiatriques ayant passé un IRM avec administration d'acide gadobénique¹⁵.

Les patients étaient suivis au moins 24 heures après l'administration d'acide gadobénique. Des examens de laboratoire complet à partir d'échantillons d'urines et de sang étaient réalisés avant l'administration d'acide gadobénique. En fonction des besoins, des analyses étaient réalisés à nouveau.

¹² ICH E11 Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. 2000.

¹³ EMA. EMA's final opinion confirms restriction on use of linear gadolinium agents in body scans. Procedure N° EMA/625317/2017.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf

¹⁴ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus : suspensions des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues. Janvier 2018

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ff3d6e7a38c723282170783d4f42b10e.pdf

¹⁵ Schneider G, Schürholz H et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children. *Pediatr Radiol* 2013; 43:202-11

Au total, 200 patients ont été inclus, âgés de 4 jours à 15 ans (médiane de 5,8 ans) (143 patients étaient âgés de 2 à 15 ans). Les patients avaient reçus 0,05 mmol/kg pour les IRM du foie, de l'abdomen, de l'exploration musculo-squelettique, du cerveau et dans d'autres indications rares et jusqu'à 0,1 mmol/kg (supérieur à la posologie recommandée par l'AMM) pour les imageries cardiovasculaires et l'urographie.

Au total, 336 examens avec produit de contraste ont été réalisés :

- pour 83 (41,5 %) patients, un seul examen a été réalisé,
- pour 104 (52 %) patients, 2 à 5 examens ont été réalisés,
- pour 13 (6,5 %) patients, 6 à 10 examens ont été réalisés.

Pour les patients ayant nécessité 2 à 3 examens de suivi, en général les examens étaient espacés de 2 à 3 mois. Un seul patient a reçu 10 administrations d'acide gadobénique, sur une période de 8 ans.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans cette étude.

9.2.3 Données de tolérance en pédiatrie déjà évaluées par la Commission

Un avis de la commission de Transparence avait été rendu dans une extension d'indication de l'imagerie du SNC en pédiatrie chez l'enfant de plus de 2 ans¹⁶, cette indication a depuis été suspendue suite à la réévaluation des produits de contraste par le PRAC¹.

Les données de tolérance rapportées étaient les suivantes :

« Au cours des études de phase III et de 2 études de pharmacocinétiques, MULTIHANCE a été administré à 217 enfants âgés de 2 à 17 ans. Les patients ayant au moins un événement indésirable (estimés liés ou non au produit) ont été de 24/217 (11,1%), ce qui correspond à une fréquence légèrement inférieure à celle rapportée dans la population adulte (14,4%).

Les événements indésirables liés au produit ont été rapportés chez 14 enfants (6,5%). Les événements (liés et non liés) les plus fréquents ont été les vomissements (n=3), la fièvre (n=2), les douleurs abdominales (n=1) et l'hyperhydrose (n=2). La nature des événements indésirables a été similaire à celle observée chez l'adulte. »

9.2.4 Données issues des PSUR

Les données du dernier PSUR, couvrant la période du 1 mai 2016 au 30 avril 2017, n'ont pas été considérées comme modifiant le profil de tolérance de cette spécialité.

Deux signaux ont été évalués dans ce PSUR :

- Fibrose néphrogénique systémique,
- Rétention de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus.

Ces signaux sont surveillés et suivis.

9.2.5 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques identifiés importants	• Fibrose néphrogénique systémique (FNS) • Réaction anaphylactiques/anaphylactoïdes • Extravasation et réactions au site d'injection
Risques potentiels importants	• Accumulation et rétention de gadolinium dans les tissus autres que le cerveau • Accumulation et rétention de gadolinium dans le cerveau • Potentiel d'interaction avec les autres médicaments • Potentiel d'utilisation hors AMM

¹⁶ Avis de la commission de Transparence du 18 septembre 2013 portant sur l'extension d'indication de MULTIHANCE dans l'imagerie du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans.

Information manquante	• Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans le cerveau • Enfant de moins de deux ans • Femme enceinte ou allaitante
-----------------------	---

9.2.6 Données issues du RCP

Réactions au point d'injection, nausées et maux de tête sont les effets indésirables les plus fréquemment observés. « Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec MULTIHANCE, chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste à base de gadolinium. »

09.3 Résumé & discussion

Les indications de MULTIHANCE ont été récemment restreintes à l'utilisation dans le foie suite à un signal de tolérance évalué par le PRAC concernant l'accumulation de gadolinium dans les tissus¹.

Les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives)¹³. Pour limiter cette accumulation, des restrictions d'utilisation à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mises en place chez l'adulte et chez l'enfant.

Dans le foie, les recommandations de la Société Européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR)¹⁷ soulignent l'intérêt des produits de contraste pour l'obtention d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et de données fonctionnelle avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (spécifique à MULTIHANCE).

L'évaluation de l'extension d'indication de l'IRM du foie avec MULTIHANCE chez l'enfant de 2 à 18 ans repose principalement sur des données de pharmacocinétique.

Les données de pharmacocinétique ont conclu à une exposition systémique et une concentration maximale similaire chez l'enfant à partir de 2 ans et chez l'adulte, ne nécessitant pas de modifier la posologie déjà prévue en fonction du poids corporel pour obtenir la même efficacité (recommandations ICH E11¹²).

Discussion :

Compte tenu :

- des données limitées en termes d'efficacité avec des données rétrospectives de faible qualité méthodologique portant sur le diagnostic différentiel réalisable avec MULTIHANCE, mais de la caractéristique spécifique à MULTIHANCE en termes de captation hépatocytaire,
- des données de tolérance limitées dans l'utilisation spécifique de MULTIHANCE dans le foie en pédiatrie, et des signaux de tolérance en cours de suivi concernant le risque de FNS et l'accumulation de gadolinium dans les tissus, en particulier le cerveau, avec un risque plus important pour les spécialités linéaires dont fait partie MULTIHANCE, par rapport aux autres produits de contrastes à base de gadolinium qui sont macrocycliques et à moindre risque,
- du caractère indispensable des produits de contraste dans l'imagerie diagnostique,
- de la transposabilité des performances diagnostiques de l'adulte à l'enfant à partir des données de pharmacocinétique selon les recommandations ICH E11¹²,

¹⁷ Neri E, Bali MA et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. Eur Radiol 2016; 26:921-31.

- de l'absence d'impact démontré sur la prise en charge des patients suite au diagnostic établi à partir de l'IRM réalisé avec MULTIHANCE,
- de l'absence d'impact démontré en termes de mortalité, morbidité ou sur la qualité de vie,

En conséquence, chez l'enfant de 2 à 18 ans :

- en phase dynamique précoce, MULTIHANCE contribue à répondre au besoin médical couvert, au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium lorsque le diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, mais avec un risque potentiel plus important en termes de tolérance.
- en phase tardive avec captation hépatocytaire, MULTIHANCE répond partiellement au besoin médical qui n'est pas couvert grâce à la captation hépatique spécifique à MULTIHANCE (les autres produits de contraste à base de gadolinium n'ont pas de captation hépatique spécifique).

09.4 Programme d'études

Dans le cadre du PGR, une revue cumulative des cas de FNS de tous les produits de contraste à base de gadolinium est à envoyer chaque année à l'EMA jusqu'à l'analyse finale d'une étude réalisée par l'EMA sur l'accumulation au long terme de gadolinium dans l'os.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Par rapport aux techniques d'imageries irradiantes, l'IRM est davantage recommandée dans le suivi des enfants pour éviter l'exposition répétée aux rayonnements ionisants et le risque de cancer associé^{4,5,6}.

Qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte, les produits de contraste sont utilisés pour les mêmes objectifs : 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 médicale »^{Erreur ! Signet non défini.} qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits de contraste uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée.

Plus spécifiquement dans le foie, les recommandations de la Société Européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR)⁸ soulignent l'intérêt des produits de contraste pour l'obtention d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et de données fonctionnelle avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (spécifique à MULTIHANCE).

Place de MULTIHANCE dans la stratégie thérapeutique dans l'IRM du foie chez l'enfant de moins de 2 ans

En phase dynamique précoce dans l'imagerie du foie, MULTIHANCE est un médicament de première intention au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium. Néanmoins, lors du choix du produit de contraste, il est important de noter que MULTIHANCE est davantage à risque que les autres produits de contraste à base de gadolinium en termes de FNS et d'accumulation de gadolinium dans les tissus, notamment le cerveau.

En phase tardive de l'IRM du foie, MULTIHANCE est le seul médicament de première intention, étant donné sa spécificité de captation hépatocytaire.

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

011.1 Service Médical Rendu

► Le caractère de gravité de l'affection hépatique n'est connu qu'au terme de l'exploration IRM du foie.

► Ce produit est à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans le rehaussement du contraste en IRM est modéré. MULTIHANCE est classé comme étant à risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et à risque élevé d'accumulation de gadolinium dans le cerveau.

► Il existe des alternatives diagnostiques dans l'IRM du foie avec rehaussement de contraste en phase dynamique précoce. Il n'y a pas d'alternatives diagnostiques dans l'IRM du foie avec rehaussement de contraste en phase tardive avec captation hépatocytaire.

► Il s'agit d'un examen diagnostique du foie de 1^{ère} intention lorsqu'un diagnostic avec rehaussement de contraste est nécessaire.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de l'affection hépatique qui est défini en fonction des résultats de l'exploration IRM du foie,
- la prévalence et l'incidence qui dépendent de l'affection hépatique recherchée lors de l'examen IRM,
- le besoin couvert dans le foie en phase dynamique précoce et non couvert en phase tardive avec une captation hépatocytaire,
- la contribution de MULTIHANCE à répondre au besoin médical couvert en phase dynamique précoce, au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium et de la réponse partielle de MULTIHANCE au besoin médical qui n'est pas couvert en phase tardive avec captation hépatocytaire,
- l'absence d'impact démontré sur la prise en charge des patients suite au diagnostic établi à partir de l'IRM réalisé avec MULTIHANCE,
- l'absence d'impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, mais la réalisation de l'imagerie pouvant permettre d'effectuer un diagnostic en évitant la réalisation d'une biopsie,

MULTIHANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MULTIHANCE est important dans l'extension d'indication de l'AMM chez l'enfant de 2 à 18 ans.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données de pharmacocinétique de MULTIHANCE chez l'enfant âgé de 2 à 18 ans,
- le caractère indispensable de ce médicament dans l'imagerie diagnostique du foie, étant donné la captation hépatocytaire en phase tardive, spécifique à MULTIHANCE,
- la classification de MULTIHANCE comme étant à risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et à risque élevé d'accumulation de gadolinium dans le cerveau,
- l'absence de données sur la qualité de vie, mais la réalisation de l'imagerie pouvant permettre d'effectuer un diagnostic en évitant la réalisation d'une biopsie,

la Commission considère que MULTIHANCE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'imagerie du foie, chez les enfants âgés de 2 ans à 18 ans.

011.3 Population cible

La population cible de l'extension d'indication de l'IRM avec MULTIHANCE est constituée de l'ensemble des patients de 2 à 18 ans pour lesquels un diagnostic au niveau hépatique est nécessaire, et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

Etant donné que les indications de l'IRM avec rehaussement de contraste dans le foie concernent le diagnostic dans de nombreuses maladies, il n'est pas possible d'estimer la population cible concernée par l'IRM avec MULTIHANCE.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'IRM du foie chez les patients âgés de 2 à 18 ans et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Le plus petit volume actuellement disponible pour MULTIHANCE est de 10 mL.

«D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture¹⁸.

Etant donné que la posologie recommandée est de 0,1 ml/kg, le volume de 10 ml peut être utilisé pour des poids allant jusqu'à 100 kg. En pédiatrie, en considérant un enfant de 20 kg, seuls 2 mL seront utilisés. Il y aura donc une perte de produit de 8 mL.

A noter qu'un avis de radiation du conditionnement de 5 mL de MULTIHANCE (code CIP : 34009 347 411 2 8) avait été émis par la Commission le 21 février 2018, alors que MULTIHANCE n'avait plus d'indication en pédiatrie.

La Commission recommande la remise à disposition de la présentation de 5 mL ou que d'autres volumes adaptés soient disponibles pour l'utilisation en pédiatrie, à partir de l'âge de 2 ans.

¹⁸ D'après le RCP de MULTIHANCE, rubrique 6.3, Durée de Conservation