

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

gadopiciénol

ELUCIREM 0,5 mmol/mL,

solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

- Diagnostic
- Adulte et enfant ≥ 2 ans
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « à usage diagnostique uniquement, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale dans les organes suivants :

- le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ;
- le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique.

ELUCIREM ne doit être utilisé que lorsque les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent être obtenues par IRM sans produit de contraste ».

Place dans la stratégie thérapeutique	ELUCIREM (gadopiciénol), en tant que produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, est un médicament de première intention, au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire. La Commission souligne l'intérêt potentiel de pouvoir disposer d'un produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique ayant une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, entraînant une accumulation moindre de gadolinium dans les tissus et les organes.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Pas de progrès par rapport à gadobutrol. Compte-tenu :

médical rendu (ASMR)	– d’une démonstration d’une non-infériorité de l’IRM avec injection d’ELUCIREM (gadopiciénol) à la dose de 0,05 mmol/kg par rapport à l’IRM avec injection de gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg, sur les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions au niveau du SNC et du corps, dans les études PICTURE et PROMISE réalisées chez l’adulte, – du profil pharmacocinétique chez l’enfant similaire à celui observé chez l’adulte, mais : – de l’absence de comparaison dans l’étude pédiatrique et de données robustes d’efficacité et de tolérance, – des données de tolérance limitées en termes de durée de recul, ce qui limite la surveillance de la survenue d’événements indésirables (EI) type rétention du gadolinium au niveau du cerveau ou une fibrose néphrogénique systémique (FNS), EI associé à l’administration d’un agent de contraste à base de gadolinium et dont les symptômes peuvent apparaître quelques semaines à quelques mois après l’administration de ce dernier, la Commission considère qu’ELUCIREM (gadopiciénol) 0,5 mmol/mL, solution injectable n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à gadobutrol.
Population cible	La population cible ne peut pas être estimée avec précision.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Stratégie diagnostique	6
2.2	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Etude GDX-44-010 (PICTURE) et GDX-44-011 (PROMISE)	11
3.2.2	Etude GDX-44-007 chez l'enfant à partir de 2 ans	20
3.3	Profil de tolérance	23
3.4	Modification du parcours de soins	25
3.5	Programme d'études	25
4.	Discussion	26
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1	Place du médicament dans la stratégie diagnostique	27
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3	Service Médical Rendu	28
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5	Population cible	29
5.6	Autres recommandations de la Commission	29
6.	Annexes	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. ELUCIREM est indiqué chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale dans les organes suivants : – le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ; – le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique. Il ne doit être utilisé que lorsque les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent être obtenues par IRM sans produit de contraste ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	gadopiciénol (V08CA12) ELUCIREM 0,5 mmol/mL solution injectable – Flacon (verre) : – 1 flacon(s) en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 836 1 5) – 1 flacon(s) en verre de 7,5 ml (CIP : 34009 302 836 2 2) – 25 flacon(s) en verre de 7,5 ml (CIP : 34009 302 836 3 9) – 1 flacon(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 836 5 3) – 25 flacon(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 836 6 0) – 1 flacon(s) en verre de 15 ml (CIP : 34009 302 836 7 7) – 25 flacon(s) en verre de 15 ml (CIP : 34009 302 836 8 4) – 1 flacon(s) en verre de 30 ml (CIP : 34009 302 836 9 1) – 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 302 837 1 4) – 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 302 837 2 1) ELUCIREM 0,5 mmol/mL solution injectable – Seringue préremplie : – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 7,5 ml (CIP : 34009 302 837 3 8) – 10 (10 x 1) seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 7,5 ml (conditionnement multiple) (CIP 34009 302 837 4 5) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 7,5 ml + 1 set d'administration pour injection manuelle (1 tubulure + 1 cathéter) (CIP : 34009 302 837 5 2) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 7,5 ml + 1 set d'administration pour injecteur Optistar Elite (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 60 mL) (CIP : 34009 302 837 6 9) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 7,5 ml + 1 set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 115 mL) (CIP : 34009 302 837 7 6) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 10 ml (CIP : 34009 302 837 8 3) – 10 (10 x 1) seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 10 ml (conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 837 9 0) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 10 ml + 1 set d'administration pour injection manuelle (1 tubulure + 1 cathéter) (CIP : 34009 302 838 0 6)

	– 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 10 ml + 1 set d'administration pour injecteur Optistar Elite (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 60 mL) (CIP : 34009 302 838 1 3) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 10 ml + 1 set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 115 mL) (CIP : 34009 302 838 2 0) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 15 ml (CIP : 34009 302 838 3 7) – 10 (10 x 1) seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 15 ml conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 838 4 4) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 15 ml + 1 set d'administration pour injection manuelle (1 tubulure + 1 cathéter) (CIP : 34009 302 838 5 1) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 15 ml + 1 set d'administration pour injecteur Optistar Elite (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 60 mL) (CIP : 34009 302 838 6 8) – 1 seringue(s) préremplie(s) polypropylène de 15 ml + 1 set d'administration pour injecteur Medrad Spectris Solaris EP (1 tubulure + 1 cathéter + 1 seringue de 115 mL) (CIP : 34009 302 838 8 2)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GUERBET FRANCE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 07/12/2023 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	« Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de santé formés possédant une expertise technique dans la réalisation d'une IRM renhaussée par gadolinium. Posologie La dose recommandée d'Elucirem est de 0,1 mL/kg de masse corporelle (équivalente à 0,05 mmol/kg de masse corporelle) afin de fournir un contraste adéquat pour le diagnostic, pour toutes les indications. 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 détaillé dans cette rubrique du RCP. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit de contraste paramagnétique pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM).
Mécanisme d'action	Le gadopiciénol est un produit de contraste à base de gadolinium (PDCG) macrocyclique unique de nouvelle génération, qui grâce à sa structure chimique spécifique, a une relaxivité r1 2 à 3 fois plus élevée que les PDCG linéaires et macrocycliques actuels, à toutes les intensités de champ cliniquement pertinentes.

	En raison de sa relaxivité ¹ r1 très élevée, le gadopiclénol peut offrir le même rehaussement du contraste que les autres produits de contraste disponibles, avec une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ELUCIREM (gadopiclénol) est en cours d'évaluation en Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Belgique, Italie et Pays-bas. ELUCIREM (gadopiclénol) est autorisé aux Etats-Unis depuis le 21 septembre 2022, avec le libellé suivant: « <i>ELUCIREM is indicated in adult and pediatric patients aged 2 years and older for use with magnetic resonance imaging (MRI) to detect and visualize lesions with abnormal vascularity in:</i> – <i>the central nervous system (brain, spine, and associated tissues),</i> – <i>the body (head and neck, thorax, abdomen, pelvis, and musculoskeletal system).</i> »
Autre information	Guerbet et Bracco Imaging ont conclu une collaboration mondiale pour la production du gadopiclénol et les activités de recherche et développement. Le gadopiclénol sera commercialisé indépendamment par les deux sociétés sous des noms de marque différents (ELUCIREM et VUEWAY).
Evaluation par les Commissions	– Calendrier d'évaluation : • Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) - Date d'examen : 17 septembre 2024. • Commission de la Transparence (CT) - Date d'examen et d'adoption : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Stratégie diagnostique

IRM

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet d'obtenir des images anatomiques précises en deux, trois ou quatre dimensions². 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 thérapeutique². L'IRM permet notamment de diagnostiquer des pathologies pouvant engager le pronostic vital ou engendrer un handicap. La performance diagnostique de l'IRM, et du produit de contraste utilisé le cas échéant, peut donc avoir un impact sur pronostic vital et/ou la qualité de vie.

¹ L'augmentation de la relaxivité d'un PDCG est un moyen d'accentuer l'amélioration du contraste. La relaxivité est une mesure de la performance d'un PDCG : plus la relaxivité r1 est élevée, plus le taux de relaxation et l'intensité du signal sur les images pondérées en T1 sont élevés, et plus le pouvoir d'amélioration du contraste d'un PDCG est élevé.

Une relaxivité plus élevée peut être obtenue en augmentant le nombre d'hydratation (nombre de noyaux d'eau liés par ion Gd3+ au niveau de la sphère interne moléculaire). Le gadopiclénol est un PDCG avec un indice d'hydratation de 2, permettant une relaxivité 2 à 3 fois supérieure à celle des PDCG actuellement approuvés.

² HAS. Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium administrés par voie intraveineuse du 25 juillet 2018, concernant les spécialités : DOTAREM, GADOVIST, MULTIHANCE, PROHANCE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/gadolinium_pic_ri_reeval_rapport_annexe.pdf [consulté le 15/07/2024]

Produits de contraste à base de gadolinium

Les produits de contraste à base de gadolinium (PDCG) sont des médicaments à visée diagnostique, utilisés pour obtenir un rehaussement de contraste en IRM. Leur utilisation, par voie intraveineuse, permet d'améliorer la visualisation des anomalies structurales ou fonctionnelles.

Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium dans les tissus (cerveau, os...), ces produits de contraste sont à utiliser uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'IRM sans contraste. La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée³. Les IRM avec injection de produits de contraste peuvent être pratiquées pour le diagnostic initial, et pour le suivi de l'évolution d'une pathologie, un patient pouvant ainsi recevoir des produits de contraste de manière itérative au cours de son parcours de soin.

Les explorations radiologiques concernées sont réalisées selon le « Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale »⁴ qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

Historiquement, six PDCG étaient commercialisés en France : OMNISCAN (gadodiamide), MAGNEVIST (acide gadopentétique), MULTIHANCE (acide gadobénique), GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol) et DOTAREM (acide gadotérique). Ces médicaments se distinguent notamment par leurs caractéristiques structurales : structure linéaire et structure macrocyclique².

En 2009, les données internationales de pharmacovigilance ont suggéré une association entre une exposition aux PDCG et la survenue de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez des patients en insuffisance rénale. Les autorités ont conclu que le risque de FNS est différent selon le type de PDCG et sa structure. Elles ont donc établi des recommandations d'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium et elles ont classé ces produits en fonction de leur niveau de risque.

Trois niveaux de risque ont été identifiés en fonction de caractéristiques structurales des médicaments^{5, 6} :

- risque élevé (structure linéaire) : OMNISCAN (gadodiamide), MAGNEVIST (acide gadopentétique),
- risque modéré (structure linéaire) : MULTIHANCE (acide gadobénique),
- risque faible (structure macrocyclique) : GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique).

Des modifications de l'AMM ont été apportées selon le niveau de risque de FNS, notamment des contre-indications (surtout ceux à risque élevé) ou des précautions d'emplois (pour ceux à risque faible) chez l'insuffisant rénal sévère et le transplanté hépatique.

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.

En mars 2016, une réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium a été entreprise au niveau européen suite à la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, dont le cerveau. Dans ce contexte, l'EMA a recommandé en 2017⁷ de :

³ ANSM. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension 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 - Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur [le site internet de l'ANSM](#) [consulté le 03/09/2024]

⁴ Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Disponible sur : <http://gbu.radiologie.fr/> [consulté le 16/07/2024]

⁵ EMEA. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents. Procedure N° EMEA/H/A-31/1097. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf

⁶ 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>

⁷ EMEA. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. Disponible sur [le site internet de l'EMA](#) [consulté le 03/09/2024].

- suspendre l'AMM des produits linéaires à risque élevé : OMNISCAN (gadodiamide), MAGNEVIST (acide gadopentétique) par voie IV⁸,
- maintenir l'AMM de deux produits linéaires : l'acide gadobénique (MULTIHANCE) mais uniquement dans l'imagerie du foie, ainsi que l'acide gadoxétique (PRIMOVIIST). Ces produits peuvent être utilisés pour l'imagerie des lésions hépatiques peu vascularisées, en particulier dans l'imagerie en phase retardée, qui ne peut pas être étudiée de manière adéquate avec d'autres agents.

Pour les produits macrocycliques, GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique) et ARTIREM (acide gadotérique), 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.

Le gadopiclénol est un PDCG macrocyclique de nouvelle génération, ayant une relaxivité⁹ élevée permettant d'offrir le même rehaussement du contraste que les autres produits de contraste disponibles, avec une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits. Les PDCG macrocycliques ont un profil de tolérance meilleur par rapport aux PDCG linéaires, compte-tenu de leur stabilité, leur faible potentiel de libération de gadolinium libre et donc de sa rétention dans les tissus¹⁰.

Compte tenu des risques potentiels à long terme associés à la rétention de gadolinium, dont les conséquences cliniques des dépôts ne sont pas connues à ce jour, l'IRM sans produit de contraste (PDC) est à privilégier par rapport à l'IRM avec injection de PDC au regard du risque d'accumulation de gadolinium. Lorsque l'IRM avec injection de PDC est nécessaire, le principe ALADA (As Low As Diagnostically Achievable) instauré pour la radioprotection s'applique aux chélates de gadolinium. La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'ELUCIREM (gadopiclénol), dans l'indication de son AMM, sont les médicaments à usage diagnostique pouvant être proposés chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste, pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale au niveau du cerveau, rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ; ainsi qu'au niveau du foie, rein, pancréas, sein, poumon, prostate et système musculo-squelettique.

Ces CCP sont utilisés lorsque les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent être obtenues par IRM sans produit de contraste.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

⁸ L'administration de MAGNEVIST par voie intra-articulaire a été maintenue puisque la dose de gadolinium requise est faible

⁹ L'augmentation de la relaxivité d'un PDCG est un moyen d'accentuer l'amélioration du contraste. La relaxivité est une mesure de la performance d'un PDCG : plus la relaxivité r1 est élevée, plus le taux de relaxation et l'intensité du signal sur les images pondérées en T1 sont élevés, et plus le pouvoir d'amélioration du contraste d'un PDCG est élevé.

Une relaxivité plus élevée peut être obtenue en augmentant le nombre d'hydratation (nombre de noyaux d'eau liés par ion Gd3+ au niveau de la sphère interne moléculaire). Le gadopiclénol est un PDCG avec un indice d'hydratation de 2, permettant une relaxivité 2 à 3 fois supérieure à celle des PDCG actuellement approuvés.

¹⁰ EMA. Assessment report (EPAR) ELUCIREM. 12 octobre 2023.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Produits de contraste pour l'IRM				
DOTAREM (acide gadotérique) GUERBET et ses génériques	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. DOTAREM 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. Imagerie par résonance magnétique pour : – pathologies cérébrales et médullaires, – pathologies du rachis, – et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).	25/07/2018 (Réévaluation à la demande de la CT)	Important	Comme GADOVIST et PROHANCE, DOTAREM apporte une ASMR IV dans la stratégie diagnostique.
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.	25/07/2018 (Réévaluation à la demande de la CT)	Important	Comme DOTAREM et GADOVIST, PROHANCE apporte une ASMR IV dans la stratégie diagnostique.
GADOVIST (gadobutrol) et ses kits GADOVISTAUTO, GADOVISTMANUEL BAYER HEALTHCARE SAS et ses génériques	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et chez l'enfant de 2 ans et plus : – Rehaussement du contraste en 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. GADOVIST ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste. »	25/07/2018 (Réévaluation à la demande de la CT)	Important	Comme DOTAREM et PROHANCE, GADOVIST apporte une ASMR IV dans la stratégie diagnostique
MULTIHANCE (gadobénate de diméglumine) BRACCO IMAGING FRANCE	MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'IRM du foie chez l'adulte. MULTIHANCE ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise.	25/07/2018 (Réévaluation à la demande de la CT)	Important	ASMR IV par rapport aux autres produits de contrastes, dans l'IRM du foie.
PRIMOVIST (acide gadoxétique) BAYER	PRIMOVIST est indiqué pour la détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en IRM. PRIMOVIST ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce	16/12/2020 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à MULTIHANCE

diagnostic ne peut pas être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase retardée est nécessaire.

A noter que VUEWAY (gadopiciénol) est en cours d'évaluation par la CT. Il s'agit du même principe actif que la spécialité ELUCIREM (gadopiciénol), commercialisé par un autre laboratoire sous un nom de marque différent.

→ Traitements 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 ne sont pas considérées comme des comparateurs.

2.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. En effet, il persiste un besoin médical de disposer de produits de contraste efficaces et bien tolérés lorsque le diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste. Plus particulièrement, compte tenu du principe ALADA (As Low As Diagnostically Achievable) s'appliquant aux chélates de gadolinium, il existe un besoin médical de disposer de médicaments à dose la plus faible possible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic, sans perte de chance pour le patient. Un patient pouvant recevoir plusieurs injections de produits de contraste au cours de son parcours de soins dans le cadre du suivi de l'évolution d'une pathologie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Chez l'adulte

L'évaluation d'ELUCIREM (gadopiciénol) repose principalement sur deux études réalisées chez l'adulte :

- Une étude de phase III (**PICTURE GDX-44-010, NCT03996447**), comparative versus l'IRM sans produit de contraste (objectif 1) et versus gadobutrol (objectif 2), randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez les patients adultes nécessitant une IRM du SNC avec rehaussement de contraste.
- Une étude de phase III (**PROMISE GDX-44-011, NCT03986138**), comparative versus l'IRM sans produit de contraste (objectif 1) et versus gadobutrol (objectif 2), randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez les patients adultes nécessitant une IRM du corps avec rehaussement de contraste.

Les deux études ont été réalisées selon la même méthodologie.

Les objectifs principaux des études **PICTURE** et **PROMISE** étaient de démontrer, en termes de visualisation des lésions :

- la supériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol à la demi-dose de 0,05 mmol/kg par rapport à l'IRM sans rehaussement, chaque patient étant son propre contrôle,

- la non-infériorité du gadopiclénol à la demi-dose de 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à la dose usuelle de 0,1 mmol/kg.

Chez la population pédiatrique

L'évaluation d'ELUCIREM (gadopiclénol) repose principalement sur une étude réalisée chez les enfants âgés de 2 à 17 ans :

- **l'étude de phase II GDX-44-007**, non comparative, de pharmacocinétique, en ouvert, réalisée chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 17 ans nécessitant une IRM avec injection de produit de contraste au niveau du SNC et du corps, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique du gadopiclénol à la dose recommandée de l'AMM de 0,05 mmol/kg.

Cette étude a été réalisée selon les recommandations de l'EMA (ICH E11)^{11, 12} pour l'extrapolation des résultats observés chez l'adulte en population pédiatrique.

Pour l'obtention de l'AMM, il a été considéré que les résultats d'efficacité et de tolérance obtenus chez l'adulte pouvaient être extrapolés à l'enfant sur la base de la comparaison des données pharmacocinétiques obtenues chez l'enfant dans l'étude GDX-44-007 et de celles obtenues chez l'adulte dans l'étude de phase I/IIa GDX-44-003¹³ ayant inclus 46 patients adultes (35 volontaires sains et 11 nécessitant une IRM du SNC) qui ont reçu gadopiclénol à des doses allant de 0,025 à 0,3 mmol/kg, et dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la sécurité du gadopiclénol chez l'adulte.

A noter qu'une autre étude prévue dans le plan d'investigation pédiatrique est en cours, dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique du gadopiclénol chez les patients âgés de 23 mois ou moins, programmés pour un examen d'IRM quelle que soit la localisation incluant le SNC (résultats attendus pour décembre 2024).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude GDX-44-010 (PICTURE)¹⁴ et GDX-44-011 (PROMISE)¹⁵

3.2.1.1 Objectifs et schéma des études PICTURE et PROMISE

Les deux études PICTURE et PROMISE ont été réalisées selon la même méthodologie.

Il s'agit de deux études de phase III, comparatives versus l'IRM sans produit de contraste (objectif 1) et versus gadobutrol (objectif 2), randomisées, en double-aveugle, avec cross-over, multicentriques, réalisées chez les patients adultes nécessitant une IRM du SNC (étude PICTURE) ou du corps (étude PROMISE) avec réhaussement de contraste.

¹¹ EMEA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Pediatric Population. London, United Kingdom: EMEA; 2006.

¹² International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 Current Step 4 version dated 20 July 2000 and E11 (R1) Addendum dated 20 July 2017

¹³ Hao J, Bourrinet P, Desché P. Assessment of Pharmacokinetic, Pharmacodynamic Profile, and Tolerance of Gadopichlenol, A New High Relaxivity GBCA, in Healthy Subjects and Patients With Brain Lesions (Phase I/IIa Study). Invest Radiol. 2019 Jul;54(7):396-402.

¹⁴ Loevner LA, Kolumban B, Hutóczki G, Dziadziuszko K, Bereczki D, Bago A, Pichiecchio A. Efficacy and Safety of Gadopichlenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System: The PICTURE Randomized Clinical Trial. Invest Radiol. 2023 May 1;58(5):307-313.

¹⁵ Kuhl C, Csösz T, Piskorski W, Miszalski T, Lee JM, Otto PM. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopichlenol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-enhanced Body MRI. Radiology. 2023 Jul;308(1):e222612.

Les objectifs principaux des études **PICTURE** et **PROMISE** étaient de démontrer, en termes de visualisation des lésions :

- la supériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol à la demi-dose de 0,05 mmol/kg par rapport à l'IRM sans rehaussement, chaque patient étant son propre contrôle,
- la non-infériorité du gadopiciénol à la demi-dose de 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à la dose usuelle de 0,1 mmol/kg.

Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) :

- pour l'étude PICTURE : 03/06/2019 - 11/09/2020
- pour l'étude PROMISE : 27/08/2019 – 09/12/2020

L'analyse principale a eu lieu le 17/11/2020 pour l'étude PICTURE et le 26/01/2021 pour l'étude PROMISE.

La durée des études a été comprise entre 4 et 23 jours.

Les principaux critères d'inclusion

Etude PICTURE

- Patient ayant des lésions du SNC connues ou hautement suspectes avec des zones focales de barrière hémato-encéphalique (BHE) perturbée (par exemple, des tumeurs primitives et secondaires) obtenues lors d'une imagerie antérieure telle qu'une tomodensitométrie ou IRM qui devait être réalisée dans les 12 mois précédant le consentement.
- Patient ayant une IRM programmée du SNC avec injection de produit de contraste (PDC) pour des raisons cliniques et acceptant de réaliser un deuxième examen d'IRM avec injection de PDC dans le cadre de l'essai.

Etude PROMISE

- Patient ayant des anomalies et/ou des lésions connues ou suspectées dans au moins une région du corps comprenant la tête et le cou, le thorax (y compris le sein), l'abdomen (y compris le foie, le pancréas et les reins), le bassin (y compris utérus, ovaire et prostate) et le système musculo-squelettique (y compris les extrémités) sur la base d'une imagerie antérieure réalisée dans les 12 mois précédant le consentement.
- Patient ayant une IRM programmée avec rehaussement par produit de contraste dans une région du corps pour des raisons cliniques et acceptant de bénéficier d'un deuxième examen d'IRM avec rehaussement par produit de contraste dans le cadre de l'essai.

Principaux critères de non-inclusion dans les deux études

- Patient ayant une insuffisance rénale aiguë ou chronique, définie comme un DFG_e < 30 mL/min/1,73 m² évalué dans la journée précédant chaque injection de produit de contraste.
- Patient ayant une insuffisance hépatique connue ou une transplantation hépatique (en France).

Traitements reçus dans les deux études

Au total, 256 patients ont été randomisés dans l'étude PICTURE et 304 patients dans l'étude PROMISE (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe 1 (n= 128 dans l'étude PICTURE et n= 152 dans l'étude PROMISE)** : gadopiciénol à la dose de 0,05 mmol/kg puis gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg (posologies de l'AMM), en injection IV unique, en bolus.

- **Groupe 2 (n= 128 dans l'étude PICTURE et n= 152 dans l'étude PROMISE)** : gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg puis gadopiciénol à la dose de 0,05 mmol/kg (posologies de l'AMM), en injection IV unique, en bolus.

Un cross-over a été réalisé dans les deux groupes : le patient a effectué deux IRM successives (lors de l'administration de chaque PDC). Le patient est ainsi son propre contrôle (cf. Figure 1).

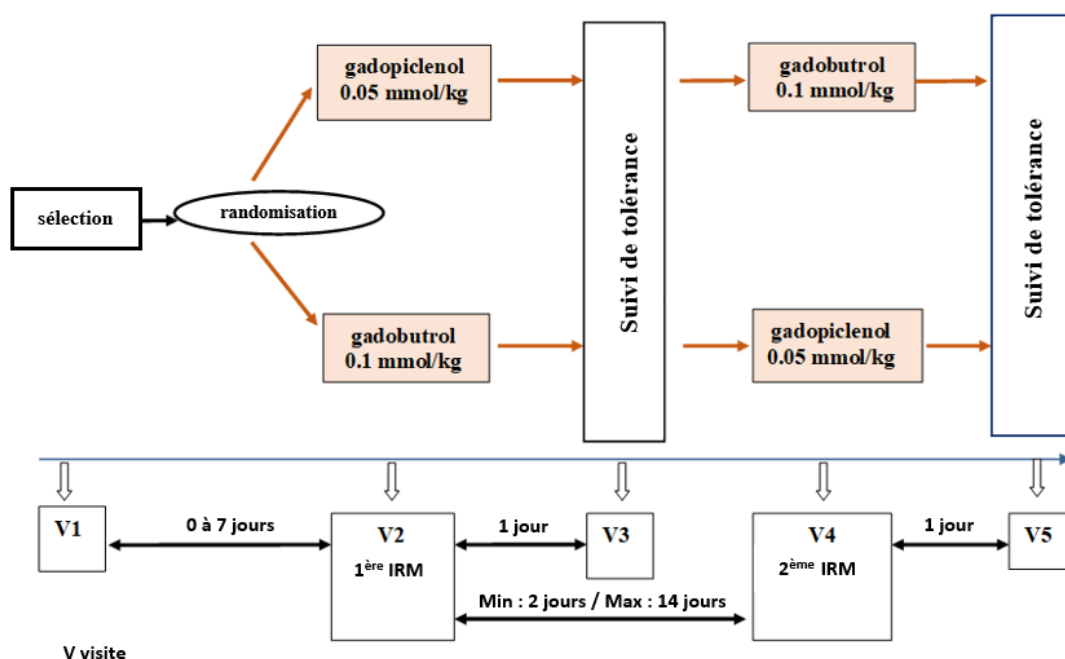


Figure 1 : Schéma des étude PICTURE et PROMISE

Deux IRM étaient réalisées pour chaque patient à la visite 2 (V2) puis à la visite 4 (V4) (intervalle : 2 - 14 jours) : une IRM avec injection de gadopiciénol et une IRM avec injection de gadobutrol, la nature de l'agent de contraste injecté à V2 et V4 (gadopiciénol-gadobutrol ou gadobutrol-gadopiciénol) étant déterminée selon une randomisation avec un ratio 1:1.

La durée de l'étude est comprise entre 4 à 23 jours (selon l'intervalle entre les 2 IRM qui est de 2 à 14 jours).

3.2.1.2 Résultats de l'étude GDX-44-010 (PICTURE) – SNC

Population de l'étude

Au total, 256 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :

- gadopiciénol puis gadobutrol (n = 128),
- ou gadobutrol puis gadopiciénol (n = 128).

Parmi ces patients, 125 patients de chaque groupe ont reçu le premier agent de contraste.

Au total, 242 patients ont reçu les 2 agents de contraste et ont complété l'étude (120 patients ont reçu du gadobutrol à la 2ème IRM vs 122 patients ont reçu du gadopiciénol à la 2ème IRM). Quatorze patients ont arrêté l'étude (principaux motifs : retrait du consentement et COVID-19).

Au total, 239 patients ont été inclus dans la population d'analyse FAS 1¹⁶ (*Full Analysis Set*) et 236 dans la population PP 2¹⁷ (*per protocol*). La population FAS 1 a inclus tous les patients qui ont à la fois des images pré-contraste et appariées de gadopictérol évaluables. La population PP 2 a inclus tous les patients qui n'ont aucune déviation majeure au protocole, qui ont des images appariées pour gadopictérol et gadobutrol évaluables.

Au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 27 des 256 patients randomisés (10,5 %). Les principales déviations majeures au protocole étaient les suivantes : IRM non réalisées avec gadopictérol (8 patients), IRM non réalisées avec gadobutrol (11 patients), lésions non concordantes pour les 3 lecteurs hors site entre les images pré-contraste et appariées de gadopictérol pour 8 patients (objectif 1) ou entre les images appariées de gadopictérol et de gadobutrol pour 3 patients (objectif 2).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 59 ans (min-max : 18 – 84 ans).

Les diagnostics les plus fréquents ont été : méningiomes (29,7 %), métastases du SNC (18 %) et glioblastomes (10,9 %) et le neurinome acoustique (8,4 %)¹⁸. L'examen d'imagerie documentant la maladie était principalement l'IRM (76,6 % des cas). Le délai médian entre cette procédure d'imagerie et la première injection de produit de contraste à l'étude a été de 3 mois (min-max : 0 – 54 mois).

Au total, 5 patients (2,1 %) ont bénéficié d'une IRM du rachis, tandis que tous les autres patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale¹⁸.

Critères de jugement primaires

Objectif principal 1 : démontrer la supériorité des images avec gadopictérol (0,05 mmol/kg) par rapport aux images sans produit de contraste chez des patients devant recevoir une IRM avec produit de contraste du système nerveux central, évaluée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours¹⁹, la morphologie interne²⁰, le degré de rehaussement de contraste²¹). Chaque patient étant son propre contrôle.

Le critère de jugement primaire 1 était la visualisation des lésions des images d'IRM avec injection de gadopictérol (jugée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours, la morphologie interne, le degré de rehaussement de contraste), versus les images pré-contraste de gadopictérol en utilisant une échelle à 4 points²² (cf. annexe 1). L'évaluation est centralisée (hors site) et réalisée par 3 lecteurs indépendants.

Pour conclure à la supériorité des images appariées au gadopictérol par rapport aux images pré-contraste, la différence des scores moyens devait être significativement supérieure à 0 pour au moins 2 lecteurs (sur les 3) et pour les 3 paramètres ($p \geq 0,025$ en unilatéral).

Objectif principal 2 : démontrer la non-infériorité du gadopictérol 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol 0,1 mmol/kg évaluée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours¹⁹, la

¹⁶ L'analyse du 1^{er} objectif principal s'est basée sur la population FAS 1

¹⁷ L'analyse du 2^{ème} objectif principal s'est basée sur la population PP 2

¹⁸ Résultats de la population FAS 1.

¹⁹ La délimitation des contours de la lésion est définie comme la distinction de la lésion par rapport aux tissus, structures ou œdèmes environnants, et la détection de l'étendue de la lésion (pour les lésions extra-axiales, il s'agit de la définition de l'espace dans lequel la lésion est présente, et pour les lésions intra-axiales, il s'agit de l'envahissement de la matière blanche, de la matière grise ou des deux, de la distribution neuro-anatomique de la lésion et de son effet de masse).

²⁰ La morphologie interne de la lésion comprend l'identification de l'architecture de la lésion et des caractéristiques intra-lésionnelles telles que nécrose, hémorragie et vascularisation.

²¹ Evaluation qualitative (non basée sur la mesure de l'intensité du signal).

²² Le score est évalué selon une échelle de 4 points, de 1 à 4 (4 étant un score excellent).

morphologie interne²⁰, le degré de rehaussement de contraste²¹ chez des patients devant recevoir une IRM avec produit de contraste du système nerveux central (population PP2).

Le critère de jugement primaire 2 était la visualisation des lésions des images appariées (Pré+Post-contraste) d'IRM avec injection de gadopictérol 0,05 mmol/kg (jugée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours, la morphologie interne, le degré de rehaussement de contraste), par rapport aux images appariées (Pré+Post-contraste) d'IRM avec injection de gadobutrol 0,1 mmol/kg, en utilisant une échelle à 4 points²² (cf. annexe 1). L'évaluation est centralisée (hors site) et réalisée par 3 lecteurs indépendants.

La non-infériorité entre le gadopictérol 0,05 mmol/kg et le gadobutrol 0,1 mmol/kg était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était supérieure à la marge de non-infériorité fixée à -0,35 pour au moins 2 lecteurs sur les 3 lecteurs en aveugle et pour les 3 co-critères principaux simultanément (population PP 2)²³.

Après la démonstration de la non-infériorité, la supériorité a été testée. La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre le gadopictérol et le gadobutrol était supérieure à 0 pour au moins 2 lecteurs sur les 3 lecteurs et pour les 3 co-critères principaux simultanément.

L'évaluation des critères primaires a été réalisée pour un maximum de 3 lésions les plus représentatives (définies en fonction de la taille de la lésion et de l'amélioration du contraste).

Les 3 co-critères primaires ont été évalués et la moyenne des scores pour chaque critère a été calculée comme suit :

$$\text{Moyenne des scores} = \frac{\text{score de la lésion 1} + \text{score de la lésion 2 (le cas échéant)} + \text{score de la lésion 3 (le cas échéant)}}{\text{nombre de lésions (jusqu'à 3 lésions les plus représentatives)}}$$

La moyenne des scores pour chacun des co-critères primaires de visualisation des lésions et pour chaque lecteur pouvait varier de 1 à 4.

Résultats sur les critères de jugement primaires

Objectif 1 : l'IRM avec injection de gadopictérol à la dose de 0,05 mmol/kg (images combinées pré-post contraste) a démontré sa supériorité par rapport à l'IRM sans produit de contraste (images pré-contraste), pour les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions (population FAS 1).

Les différences dans les moyennes de scores pour les 3 co-critères primaires étaient significatives ($p < 0,0001$) (cf. Tableau 2).

²³ La marge de non-infériorité a été argumenté ainsi : « Une marge de non infériorité de 10 % a été considéré comme cliniquement pertinente. Basé sur les résultats de l'étude de Phase IIb GDX-44-004 sur le co-critère de visualisation de la lésion, il est attendu que le score moyen pour chacun des 3 co-critères soit égal à 3,5. Ainsi la marge de non-infériorité est fixé à 0,35 (10%). »

Tableau 2 : Analyse de supériorité de l'IRM avec injection de gadopiclénol (images appariées) par rapport à l'IRM sans produit de contraste (images pré-contraste) – Population FAS1- Etude PICTURE

	n	Moyenne des moindres carrés (écart type)			IC95% des différences	p
		Appariées	Pré-contraste	Différence		
Délimitation des contours						
Lecteur 1	227	3,90 (0,02)	2,08 (0,02)	1,82 (0,03)	[1,76 ; 1,88]	<0,0001
Lecteur 2	229	3,64 (0,04)	1,74 (0,04)	1,90 (0,05)	[1,81 ; 2,00]	<0,0001
Lecteur 3	202	3,97 (0,03)	2,61 (0,03)	1,36 (0,04)	[1,29 ; 1,44]	<0,0001
Morphologie interne						
Lecteur 1	227	3,92 (0,03)	1,66 (0,03)	2,26 (0,03)	[2,20 ; 2,33]	<0,0001
Lecteur 2	229	3,65 (0,03)	1,88 (0,03)	1,77 (0,04)	[1,69 ; 1,85]	<0,0001
Lecteur 3	202	3,97 (0,04)	2,01 (0,04)	1,96 (0,05)	[1,85 ; 2,06]	<0,0001
Degré de rehaussement de contraste						
Lecteur 1	227	3,77 (0,03)	1,00 (0,03)	2,77 (0,04)	[2,69 ; 2,85]	<0,0001
Lecteur 2	229	3,58 (0,03)	1,00 (0,03)	2,58 (0,05)	[2,49 ; 2,67]	<0,0001
Lecteur 3	202	3,90 (0,02)	1,00 (0,02)	2,90 (0,03)	[2,84 ; 2,95]	<0,0001

Objectif 2 : la non-infériorité de l'IRM avec injection de gadopiclénol à la dose de 0,05 mmol/kg a été démontrée par rapport à l'IRM avec injection de gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg, sur les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions (population PP).

La limite inférieure l'IC_{95%} de la différence était $\geq -0,06$ pour tous les co-critères primaires, et était donc supérieure à la marge de non-infériorité fixée à -0,35 (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse de non-infériorité de l'IRM avec injection de gadopiclénol (0,05 mmol/kg) vs l'IRM avec injection de gadobutrol (0,1 mmol/kg) pour la visualisation des lésions - Population PP 2 – Etude PICTURE

	n	Moyenne des moindres carrés (écart type)			IC95% des différences	p
		Gadopiclénol	Gadobutrol	Différence		
Délimitation des contours						
Lecteur 1	227	3,91 (0,02)	3,93 (0,02)	-0,02 (0,02)	[-0,06 ; 0,02]	<0,0001
Lecteur 2	231	3,64 (0,04)	3,60 (0,04)	0,03 (0,04)	[-0,04 ; 0,11]	<0,0001
Lecteur 3	220	3,97 (0,01)	3,95 (0,01)	0,02 (0,02)	[-0,01 ; 0,05]	<0,0001
Morphologie interne						
Lecteur 1	227	3,93 (0,02)	3,93 (0,02)	-0,01 (0,02)	[-0,04 ; 0,03]	<0,0001
Lecteur 2	231	3,64 (0,04)	3,62 (0,04)	0,02 (0,03)	[-0,05 ; 0,09]	<0,0001
Lecteur 3	220	3,97 (0,02)	3,92 (0,02)	0,05 (0,02)	[0,01 ; 0,08]	<0,0001
Degré de rehaussement de contraste						
Lecteur 1	227	3,78 (0,04)	3,77 (0,04)	0,01 (0,03)	[-0,04 ; 0,07]	<0,0001
Lecteur 2	231	3,57 (0,04)	3,52 (0,04)	0,05 (0,04)	[-0,03 ; 0,12]	<0,0001
Lecteur 3	220	3,89 (0,03)	3,81 (0,03)	0,09 (0,03)	[0,03 ; 0,15]	<0,0001

La supériorité du gadopiclénol à 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à 0,1 mmol/kg n'a pas pu être conclue.

Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.2.1.3 Résultats de l'étude GDX-44-011 (PROMISE) – corps

Population de l'étude

Au total, 304 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :

- Groupe 1 : gadopiciénol puis gadobutrol (n = 152),
- Groupe 2 : gadobutrol puis gadopiciénol (n = 152).

Parmi ces patients, 151 patients du groupe 1 et 149 patients du groupe 2 ont reçu le premier agent de contraste.

Au total, 277 patients (141 ont reçu du gadobutrol à la 2^{ème} IRM vs 136 patients ont reçu du gadopiciénol à la 2^{ème} IRM) ont reçu les 2 agents de contraste et ont complété l'étude. Vingt-neuf patients ont arrêté l'étude (principaux motifs : retrait du consentement et COVID-19).

Chez les patients randomisés (n = 304), les organes concernés par l'IRM ont été :

- tête et cou (8,2 %),
- abdomen [incluant foie, pancréas et rein] (35,5 %),
- pelvis [incluant utérus, ovaire et prostate] (21,4 %),
- thorax [incluant sein] (26 %),
- musculo-squelettique [incluant les extrémités] (7,6 %),
- inconnus pour 4 patients (1,3 %) qui n'ont pas reçu les produits de contraste et n'ont pas effectué la première IRM.

Au total, 278 patients ont été inclus dans la population d'analyse FAS 1²⁴ (Full Analysis Set) et 260 dans la population PP 2²⁵ (per protocol). La population FAS 1 a inclus tous les patients qui ont à la fois des images pré-contraste et appariées de gadopiciénol évaluables. La population PP 2 a inclus tous les patients qui n'ont aucune déviation majeure au protocole, qui ont des images appariées pour gadopiciénol et gadobutrol évaluables.

A noter que des déviations majeures au protocole ont été rapportées chez 16,4 % des patients (n = 50). Les plus fréquemment rapportées ont été : IRM non réalisée avec le gadopiciénol (n=17) ou avec gadobutrol (n=14), lésions non concordantes pour les 3 lecteurs hors site entre les images pré-contraste et appariées de gadopiciénol (n=10) ou entre les images appariées de gadopiciénol et gadobutrol (n=4).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 58 ans (min-max : 21 – 86 ans). Plus de la moitié des patients était des femmes (59 %).

Les diagnostics les plus fréquents ont été les néoplasmes (bénins, malins ou non spécifiques) chez 66 %. Parmi eux, 9,5 % avaient des métastases hépatiques et 8,6 % avaient un cancer du sein²⁶. Les examens d'imagerie documentant la maladie étaient principalement : le scanner (42 %) et les ultrasons (25,5 %). L'IRM a été réalisée chez 10,4 % des patients. Le délai médian entre cette procédure d'imagerie et la première injection de produit de contraste à l'étude a été d'un mois (min-max : 0 – 11 mois).

²⁴ L'analyse du 1^{er} objectif principal s'est basée sur la population FAS 1

²⁵ L'analyse du 2^{ème} objectif principal s'est basée sur la population PP 2

²⁶ Résultats de la population FAS 1.

Critères de jugement primaires

Objectif principal 1 : démontrer la supériorité des images avec gadopiciénol (0,05 mmol/kg) par rapport aux images sans produit de contraste chez des patients devant recevoir une IRM avec produit de contraste, évaluée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours¹⁹, la morphologie interne²⁰, le degré de rehaussement de contraste²¹). Chaque patient étant son propre contrôle.

Le critère de jugement primaire 1 était la visualisation des lésions des images d'IRM avec injection de gadopiciénol (jugée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours, la morphologie interne, le degré de rehaussement de contraste), versus les images pré-contraste de gadopiciénol en utilisant une échelle à 4 points²² (cf. annexe 1). L'évaluation est centralisée (hors site) et réalisée par 3 lecteurs indépendants.

Pour conclure à la supériorité des images appariées au gadopiciénol par rapport aux images pré-contraste, la différence des scores moyens devait être significativement supérieure à 0 pour au moins 2 lecteurs (sur les 3) et pour les 3 paramètres ($p \geq 0,025$ en unilatéral).

Objectif principal 2 : démontrer la non-infériorité du gadopiciénol 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol 0,1 mmol/kg évaluée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours¹⁹, la morphologie interne²⁰, le degré de rehaussement de contraste²¹) chez des patients devant recevoir une IRM avec produit de contraste.

Le critère de jugement primaire 2 était la visualisation des lésions des images appariées (Pré+Post-contraste) d'IRM avec injection de gadopiciénol 0,05 mmol/kg (jugée selon **3 co-critères principaux** : la délimitation des contours, la morphologie interne, le degré de rehaussement de contraste), par rapport aux images appariées (Pré+Post-contraste) d'IRM avec injection de gadobutrol 0,1 mmol/kg, en utilisant une échelle à 4 points²² (cf. annexe 1). L'évaluation est centralisée (hors site) et réalisée par 3 lecteurs indépendants.

La non-infériorité entre le gadopiciénol 0,05 mmol/kg et le gadobutrol 0,1 mmol/kg était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était supérieure à la marge de non-infériorité fixée à -0,35 pour au moins 2 lecteurs sur les 3 lecteurs en aveugle et pour les 3 co-critères principaux simultanément (population PP 2).

Après la démonstration de la non-infériorité, la supériorité a été testée. La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre le gadopiciénol et le gadobutrol était supérieure à 0 pour au moins 2 lecteurs sur les 3 lecteurs et pour les 3 co-critères principaux simultanément.

L'évaluation des critères primaires a été réalisée pour un maximum de 3 lésions les plus représentatives (définies en fonction de la taille de la lésion et de l'amélioration du contraste).

Les 3 co-critères primaires ont été évalués et la moyenne des scores pour chaque critère a été calculée comme suit :

$$\text{Moyenne des scores} = \frac{\text{score de la lésion 1} + \text{score de la lésion 2 (le cas échéant)} + \text{score de la lésion 3 (le cas échéant)}}{\text{nombre de lésions (jusqu'à 3 lésions les plus représentatives)}}$$

La moyenne des scores pour chacun des co-critères primaires de visualisation des lésions et pour chaque lecteur pouvait varier de 1 à 4.

Résultats sur les critères de jugement primaires

Objectif 1 : l'IRM avec injection de gadopiciénol à la dose de 0,05 mmol/kg (images combinées pré-post contraste) a démontré sa supériorité par rapport à l'IRM sans produit de contraste (images pré-contraste), pour les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions (population FAS 1).

Les différences dans les moyennes de scores pour les 3 co-critères primaires étaient significatives ($p < 0,0001$) (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse de supériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol (images appariées) par rapport à l'IRM sans produit de contraste (images pré-contraste) – Population FAS1- Etude PROMISE

	n	Moyenne des moindres carrés (écart type)			IC _{95%} des différences	p
		Appariées	Pré-contraste	Différence		
Délimitation des contours						
Lecteur 1	251	3,79 (0,03)	2,26 (0,03)	1,53 (0,04)	[1,46 ; 1,60]	<0,0001
Lecteur 2	230	3,48 (0,06)	3,01 (0,06)	0,47 (0,06)	[0,36 ; 0,58]	<0,0001
Lecteur 3	262	3,49 (0,03)	1,78 (0,03)	1,71 (0,04)	[1,65 ; 1,78]	<0,0001
Morphologie interne						
Lecteur 1	251	3,80 (0,02)	1,99 (0,02)	1,81 (0,03)	[1,76 ; 1,87]	<0,0001
Lecteur 2	230	3,75 (0,05)	3,22 (0,05)	0,53 (0,06)	[0,42 ; 0,64]	<0,0001
Lecteur 3	262	3,72 (0,03)	1,69 (0,03)	2,03 (0,04)	[1,95 ; 2,11]	<0,0001
Degré de rehaussement de contraste						
Lecteur 1	251	3,64 (0,03)	1,00 (0,03)	2,64 (0,04)	[2,56 ; 2,72]	<0,0001
Lecteur 2	230	2,82 (0,05)	1,00 (0,05)	1,82 (0,07)	[1,68 ; 1,96]	<0,0001
Lecteur 3	262	3,33 (0,03)	1,00 (0,03)	2,33 (0,04)	[2,26 ; 2,41]	<0,0001

Objectif 2 : la non-infériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol à la dose de 0,05 mmol/kg a été démontrée par rapport à l'IRM avec injection de gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg, sur les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions (population PP 2).

La limite inférieure l'IC_{95%} de la différence était $\geq -0,1$ pour tous les co-critères primaires, et était donc supérieure à la marge de non-infériorité fixée à -0,35 (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Analyse de non-infériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol (0,05 mmol/kg) vs l'IRM avec injection de gadobutrol (0,1 mmol/kg) pour la visualisation des lésions - Population PP 2 – Etude PROMISE

	n	Moyenne des moindres carrés (écart type)			IC _{95%} des différences	p
		Gadopiciénol	Gadobutrol	Différence		
Délimitation des contours						
Lecteur 1	240	3,82 (0,02)	3,81 (0,02)	0,00 (0,03)	[-0,05 ; 0,05]	<0,0001
Lecteur 2	223	3,56 (0,05)	3,53 (0,05)	0,02 (0,04)	[-0,05 ; 0,10]	<0,0001
Lecteur 3	243	3,53 (0,03)	3,57 (0,03)	-0,04 (0,03)	[-0,10 ; 0,01]	<0,0001
Morphologie interne						
Lecteur 1	240	3,83 (0,02)	3,83 (0,02)	-0,00 (0,03)	[-0,06 ; 0,05]	<0,0001
Lecteur 2	223	3,75 (0,04)	3,75 (0,04)	-0,00 (0,04)	[-0,07 ; 0,07]	<0,0001
Lecteur 3	243	3,74 (0,03)	3,77 (0,03)	-0,03 (0,02)	[-0,08 ; 0,02]	<0,0001
Degré de rehaussement de contraste						

Lecteur 1	240	3,69 (0,04)	3,68 (0,04)	0,01 (0,04)	[-0,06 ; 0,09]	<0,0001
Lecteur 2	223	2,88 (0,07)	2,86 (0,07)	0,03 (0,05)	[-0,07 ; 0,12]	<0,0001
Lecteur 3	243	3,35 (0,04)	3,37 (0,04)	-0,02 (0,03)	[-0,08 ; 0,04]	<0,0001

La supériorité du gadopiclénol à 0,05 mmol/kg par rapport au gadobutrol à 0,1 mmol/kg n'a pas pu être conclue.

Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.2.1.4 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études PICTURE et PROMISE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.2 Etude GDX-44-007 chez l'enfant à partir de 2 ans

Objectif et schéma de l'étude GDX-44-007

Il s'agit d'une étude de phase II, **non comparative**, en ouvert, multicentrique, réalisée chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 17 ans nécessitant une IRM avec injection de produit de contraste au niveau du SNC et du corps, dont l'objectif principal était d'évaluer **la pharmacocinétique** du gadopiclénol à la dose recommandée de l'AMM de 0,05 mmol/kg. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de gadopiclénol étaient des objectifs secondaires (non hiérarchisés).

Les patients ont été recrutés dans 3 groupes d'âge prédéfinis. Les inclusions ont commencé avec les adolescents (12-17 ans), suivis par les enfants âgés de 7-11 ans et enfin les jeunes enfants (2-6 ans).

Deux cohortes ont été incluses dans cette étude :

- Cohorte SNC : patients pédiatriques nécessitant une IRM du SNC avec gadopiclénol. L'évaluation de la pharmacocinétique a été réalisée chez les patients de cette cohorte.
- Cohorte Corps : patients pédiatriques nécessitant une IRM d'autres organes avec gadopiclénol (tête et cou, thorax, abdomen, bassin ou système musculo-squelettique).

L'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez les patients des deux cohortes.

Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) : novembre 2018 – août 2020.

L'analyse principale a eu lieu le 15/10/2020.

La durée de l'étude a été comprise entre 82 et 111 jours.

Les principaux critères d'inclusion

- Patients âgés de 2 à 17 ans,
- Patients ayant une ou plusieurs lésions connues ou suspectées,
- Patients devant bénéficier d'une IRM avec produit de contraste au niveau du SNC ou d'autres organes (tête et cou, thorax, abdomen, bassin ou système musculosquelettique [y compris les extrémités]).

Les principaux critères de non-inclusion

- Insuffisance rénale aiguë ou chronique²⁷, des antécédents de troubles de la coagulation, une maladie hépatique grave ou une maladie cardiaque.

Traitements reçus

Les patients ont reçu le gadopiciénol à la dose de 0,05 mmol/kg, en injection IV unique, en bolus.

Population de l'étude

Au total, 80 patients pédiatriques ont été inclus et ont reçu du gadopiciénol : 60 patients dans la cohorte SNC et 20 patients dans la cohorte Corps.

Tous les patients ont terminé l'étude. Une déviation majeure au protocole a été rapportée chez un patient de la cohorte SNC (échantillons de sang évalués en dehors de la période de stabilité).

Au total, 59 patients de la cohorte SNC ont été inclus dans la population *per protocol* (PP) utilisée pour les analyses de pharmacocinétiques. A noter que la population PP a inclus tous les patients ayant eu un examen IRM avec gadopiciénol dans le SNC uniquement, sans déviations majeures susceptibles d'avoir un impact sur les analyses de pharmacocinétique.

Concernant l'âge des patients inclus : 26 patients étaient âgés de 2 à 6 ans, 23 patients entre 7 et 11 ans et 31 patients entre 12 et 17 ans.

L'âge médian était de 9,5 ans (min-max : 2 – 17 ans). Le poids médian des patients a été de 35,5 kg (min-max : 10,4 – 89,0 kg).

Parmi les patients inclus, 31 (38,8 %) avaient déjà eu un examen avec administration d'un produit de contraste (12 patients âgés de 12 à 17 ans, 14 âgés de 7 à 11 ans, 5 âgés de 2 à 6 ans ; au total 27 dans la cohorte SNC et 4 dans la cohorte Corps), tous réalisés plus de 7 jours avant l'administration de gadopiciénol. Parmi ces patients, l'examen a été réalisé à l'aide d'un produit de contraste à base de gadolinium chez 22 patients, d'un produit de contraste iodé chez 4 patients et d'un produit radio-pharmaceutique à usage diagnostique chez un patient.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la pharmacocinétique du gadopiciénol dans la cohorte SNC par groupe d'âge, sur la base des paramètres pharmacocinétiques suivants, déterminés à partir du modèle pharmacocinétique de population (popPK) :

- Concentrations simulées 10, 20 et 30 minutes après l'injection,
- Aire sous la courbe (AUC),
- Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$),
- Clairance totale (CL_T),
- Volume de distribution (V_d).

Les critères de jugement secondaires ont été exploratoires et ont été l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de gadopiciénol, ainsi que la concentration urinaire de gadopiciénol.

²⁷ DFG en dehors des valeurs normales ajustées en fonction de l'âge

Les critères de jugement secondaires d'efficacité (exploratoires) ont été : l'adéquation technique, la qualité du contraste, les variables de visualisation des lésions (délimitation des contours, morphologie interne, degré de contraste observé sur la lésion) et évolution de la confiance dans le diagnostic.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement secondaires sont exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal – Evaluations pharmacocinétiques

Au total, l'analyse pharmacocinétique a inclus 59 patients pédiatriques de la cohorte SNC et 46 patients adultes (35 volontaires sains et 11 nécessitant une IRM du SNC) qui ont reçu gadopiciclénol à des doses allant de 0,025 à 0,3 mmol/kg (étude de phase I/IIa GDX-44-003¹³).

Les paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution et demi-vie) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques dérivés basés sur le modèle pharmacocinétique de la population finale en excluant les valeurs aberrantes

Groupe d'âge	Clairance, L/h/kg	Volume de distribu- tion central, L/kg	Volume de distribu- tion périphérique, L/kg	Demi-vie, h
2-6 ans médiane (min-max)	0,12 (0,05-0,28)	0,12 (0,06-0,26)	0,06 (0,06-0,06)	1,29 (0,69-3,38)
7-11 ans médiane (min-max)	0,10 (0,04-0,24)	0,12 (0,06-0,24)	0,06 (0,06-0,06)	1,48 (0,83-3,20)
12-17 ans médiane (min-max)	0,08 (0,04-0,20)	0,11 (0,05-0,24)	0,06 (0,06-0,06)	1,77 (1,00-3,57)
>18 ans médiane (min-max)	0,08 (0,05-0,14)	0,11 (0,04-0,28)	0,06 (0,03-0,14)	1,82 (0,93-3,68)

Sur la base des valeurs d'AUC_{inf} simulées, les patients âgés de 12 à 17 ans, de 7 à 11 ans et de 2 à 6 ans étaient 1 % (582 mg·h/L), 19 % (478 mg·h/L) et 32 % (403 mg·h/L)) moins exposés que les adultes (590 mg·h/L) pour une dose basée sur le poids corporel, respectivement.

Les concentrations médianes de gadopiciclénol 10, 20 et 30 minutes après l'injection ont montré des différences inférieures à 16 %, 20 % et 23 %, respectivement, entre chaque population de patient (12-17, 7-11, 2-6 et > 18 ans) [cf. tableau 7].

Aucune adaptation de posologie n'a été prévue chez l'enfant.

Tableau 7 : Concentrations et AUC_{inf} simulées basées sur la population finale du modèle PK sans valeurs aberrantes

Groupe d'âge	C10 (mg/L)	C20 (mg/L)	C30 (mg/L)	AUC _{inf} (mg·h/L)
2-6 ans médiane (min-max)	303,02 (166,86-543,78)	235,50 (135,97-387,25)	189,17 (102,82-299,84)	403,26 (169,07-963,83)
7-11 ans médiane (min-max)	327,83 (174,00-612,41)	260,28 (150,99-401,39)	212,17 (99,83-320,43)	477,96 (183,20-1077,24)
12-17 ans médiane (min-max)	350,04 (174,11-606,72)	285,68 (155,27-441,24)	237,57 (139,47-355,33)	582,09 (267,42-1290,62)
>18 ans médiane (min-max)	362,82 (180,28-710,29)	295,50 (165,86-484,67)	244,19 (150,55-355,78)	589,55 (352,98-937,36)

Les patients étaient suivis pendant seulement une journée après la dernière administration du produit de contraste.

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 18,1 % des patients après une IRM avec gadopiciénol et chez 20,0 % des patients après une IRM avec gadobutrol. Les méthodes statistiques utilisées ne permettaient pas d'évaluer si la différence observée était statistiquement significative entre les deux groupes.

La plupart des EI ont été rapportés après la première IRM²⁹ :

- Gadopiciénol : 25,0 % après la première IRM versus 10,3 % après la seconde ;
- Gadobutrol : 23,5 % après la première IRM versus 16,3 % après la seconde.

Les EI les plus fréquemment rapportés, respectivement avec gadopiciénol et gadobutrol, ont été : douleur au site d'injection (1,7 % et 2,4 %), céphalées (5,6 % et 1,4 %) et nausées (1,7 % et 1,4 %).

Au total, 3 EIG (1,0 %) ont été rapportés après la première IRM avec gadopiciénol et aucun EIG n'a été rapporté après une IRM avec gadobutrol. Il s'agit d'une aggravation d'un cancer du foie, d'une altération du niveau de conscience et d'une infection à la COVID-19. Ils ont été considérés non liés au traitement ou à la procédure de l'essai clinique.

Aucun décès n'a été rapporté.

Trois patients ont arrêté l'étude avant la deuxième IRM : 2 patients ayant reçu du gadopiciénol (un cas d'altération de la conscience, un cas de COVID-19), et un patient ayant reçu du gadobutrol (augmentation de la cystatine C).

Aucun EI d'intérêt particulier (fibrose néphrogénique systémique) n'a été rapporté.

Etude pédiatrique GDX-44-007

Au total, 80 patients ont reçu une injection de gadopiciénol à la dose de 0,05 mmol/kg et ont été inclus dans la population de tolérance.

Les patients étaient suivis pendant 3 mois après l'administration du gadopiciénol¹⁰.

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 17,5 % des patients (26,1 % dans le groupe 7-11 ans, 19,2 % dans le groupe 2-6 ans et 9,7 % dans le groupe 12-17 ans). La majorité des EI était de type infections (8,8 %).

Des EIG ont été rapportés chez 3 patients (3,8 %) [amygdalite aiguë, aggravation d'une hydronéphrose et épilepsie/maladie neurodégénérative). Aucun n'a été considéré lié au gadopiciénol.

Des modifications de l'intervalle QT ont été signalées en tant qu'EI chez 2 patients, dont 1 rapporté comme étant lié au gadopiciénol et l'autre étant un syndrome du QT long avec diagnostic tardif.

En ce qui concerne la tolérance au site d'injection, un seul patient de la cohorte SNC a rapporté une rougeur près du site d'injection un jour après l'injection.

Aucun décès et aucun EI d'intérêt particulier (fibrose néphrogénique systémique) n'a été rapporté.

Le profil de tolérance a été similaire entre les cohortes SNC et Corps, et entre les 3 groupes d'âge.

Données du RCP en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Le RCP précise qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un niveau d'insuffisance rénale. En revanche, ELUCIREM (gadopiciénol) ne doit être administré aux

²⁹ A noter que la période de suivi de tolérance a été de 2 à 14 j entre la première et la deuxième IRM, et d'une journée après la deuxième IRM (en France, elle a été entre 7 et 14 j).

patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et si les informations diagnostiques sont essentielles et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste.

En effet, des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été reportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (DFG < 30 mL/min/1,73 m²). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence d'une insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe.

Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de gadopiciénol (version 0.3 du 18 Novembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Fibrose néphrotique systémique.
Risques importants potentiels	– Effet indésirable clinique lié à l'accumulation et la rétention de gadolinium dans les organes et tissus autre que les tissus cérébraux. – Effet indésirable clinique lié à l'accumulation et la rétention de gadolinium dans le cerveau.
Informations manquantes	– Tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes. – Conséquences cliniques de l'accumulation et la rétention de gadolinium dans les organes et tissus autre que les tissus cérébraux. – Conséquences cliniques de l'accumulation et la rétention de gadolinium dans le cerveau.

En termes de minimisation des risques, les rubriques cliniques du RCP cadrent l'utilisation d'ELUCIREM (gadopiciénol) en recommandant son utilisation uniquement lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par IRM sans produit de contraste. Des précautions d'emploi sont recommandées pour les personnes âgées, les insuffisants rénaux sévères et les transplantés hépatiques³⁰ (cf. RCP).

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Phase III Japon (SNC et corps) GDX-44-014 Adulte et enfant dès la naissance	Démontrer la non-infériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol dosé à 0,05 mmol/kg par rapport à l'IRM avec injection de gadobutrol dosé à 0,1 mmol/kg en termes de visualisation des lésions chez les patients adultes effectuant une IRM au niveau du SNC ou du corps.	Septembre 2025

³⁰ Les patients ayant un DGFe < 30 mL/min/1,73 m² ou une insuffisance hépatique connue ou une transplantation hépatique n'ont pas été inclus dans les études PROMISE et PICTURE

Phase IIb perfusion cérébrale GDX-44-016	Démontrer la non-infériorité d'IRM dynamique de contraste de susceptibilité magnétique (DSC-MRI) avec une perfusion d'ELUCIREM (gadopiciénol) à 0,05 mmol/kg par rapport à une perfusion de DOTAREM (acide gadotérique) à 0,1 mmol/kg en termes de qualité diagnostique pour établir la carte de perfusion du volume sanguin cérébral	Décembre 2025
---	---	---------------

Enfant

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude pédiatrique 0-2 ans GDX-44-015	Evaluer le profil PK du gadopiciénol dans le plasma après une injection unique de 0,05 mmol/kg chez les patients âgés jusqu'à 23 mois (inclus) programmés pour un examen d'IRM quelle que soit la localisation incluant le SNC.	Décembre 2024
Phase III Japon (SNC et corps) GDX-44-014 Adulte et enfant dès la naissance	Démontrer la non-infériorité de l'IRM avec injection de gadopiciénol dosé à 0,05 mmol/kg par rapport à l'IRM avec injection de gadobutrol dosé à 0,1 mmol/kg en termes de visualisation des lésions chez les patients effectuant une IRM au niveau du SNC ou du corps.	Septembre 2025

4. Discussion

Au total, la non-infériorité de l'IRM avec injection d'ELUCIREM (gadopiciénol) à la dose de 0,05 mmol/kg a été démontrée par rapport à l'IRM avec injection de gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg, sur les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions au niveau du SNC et du corps, dans les études PICTURE et PROMISE réalisées chez l'adulte.

L'IRM avec injection d'ELUCIREM (gadopiciénol) à la dose de 0,05 mmol/kg (images combinées pré-post contraste) a démontré sa supériorité par rapport à l'IRM sans produit de contraste (images pré-contraste), pour les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions au niveau du SNC et du corps, dans les études de phase III PICTURE et PROMISE réalisées chez l'adulte. Les différences dans les moyennes de scores pour les 3 co-critères primaires étaient significatives ($p < 0,0001$).

Dans ces études, le gadopiciénol a été utilisée à une demi-dose de 0,05 mmol/kg (posologie de l'AMM) par rapport aux doses préconisées pour les autres produits de contraste à base de gadolinium (0,1 mmol/kg). La réduction de la dose de gadolinium permet donc de minimiser l'exposition des patients au gadolinium et les risques potentiels à long terme associés à la rétention de gadolinium, dont les conséquences cliniques des dépôts ne sont pas connues à ce jour.

A noter que ces études ont inclus des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou légère (eDGF ≥ 30 mL/min/1,73 m²). En revanche, les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique connue ou une transplantation hépatique n'ont pas été inclus.

Dans la population pédiatrique âgée de 2 à 17 ans, le profil pharmacocinétique (clairance, volume de distribution et demi-vie) était similaire à celui observé chez l'adulte, dans l'étude de phase II, non comparative GDX-44-007. Par conséquent, l'efficacité du gadopiciénol chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans devraient être similaire à ceux chez les adultes. Les résultats de cette étude pédiatrique ont montré que les adultes étaient légèrement plus exposés que les enfants recevant une dose basée sur le poids corporel. Néanmoins, il n'y a aucune indication d'adaptation de la dose en fonction de l'âge en plus du dosage basé sur le poids corporel. Le profil de tolérance rapporté en pédiatrie a été similaire à celui rapporté chez l'adulte. A noter qu'une autre étude prévue dans le plan d'investigation pédiatrique est en cours, dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique du gadopiciénol chez les patients

âgés de 23 mois ou moins, programmés pour un examen d'IRM quelle que soit la localisation incluant le SNC (résultats attendus pour décembre 2024).

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- L'absence d'une démonstration de supériorité de l'IRM avec ELUCIREM (gadopiciénol) par rapport à l'IRM avec gadobutrol dans les études PICTURE et PROMISE,
- L'évaluation de la supériorité de l'IRM avec ELUCIREM (gadopiciénol) par rapport à l'IRM sans produit de contraste n'étant pas pertinente chez des patients nécessitant une IRM avec produit de contraste,
- Le nombre limité d'enfants inclus dans l'étude pédiatrique GDX-44-007 (seulement 60 enfants inclus dans la cohorte SNC utilisée pour l'analyse pharmacocinétique et seulement 20 patients inclus dans la cohorte Corps),
- L'absence de comparaison dans l'étude pédiatrique et de données robustes d'efficacité et de tolérance,
- les données de tolérance limitées en termes de durée de recul avec un suivi limité à une journée après l'administration du produit de contraste chez l'adulte (pour la France, entre 7 et 14 jours) et à 3 mois chez l'enfant, ce qui limite la surveillance de la survenue d'EI type rétention du gadolinium au niveau du cerveau ou une fibrose néphrogénique systémique (FNS), EI associé à l'administration d'un agent de contraste à base de gadolinium¹⁰ et dont les symptômes peuvent apparaître quelques semaines à quelques mois après l'administration de ce dernier,
- l'absence de données robustes chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique, qui ont plus de risque d'avoir une FNS (risque important identifié dans le PGR),

Compte tenu de ces éléments, ELUCIREM (gadopiciénol) en tant que produit de contraste pour l'IRM contribue à répondre au besoin médical actuellement partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique

ELUCIREM (gadopiciénol), en tant que produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, est un médicament de première intention, au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire.

La Commission souligne l'intérêt potentiel de pouvoir disposer d'un produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique ayant une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, entraînant une accumulation moindre de gadolinium dans les tissus et les organes.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la stratégie diagnostique actuelle (paragraphe 2.1) et de la place du médicament dans la stratégie diagnostique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le caractère de gravité de la maladie n'est connu qu'au terme de l'exploration IRM.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique. Il peut être utilisé pour améliorer le contraste en IRM afin d'augmenter la détection des anomalies structurales ou fonctionnelles.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie qui est définie en fonction des résultats de l'exploration,
- la prévalence et l'incidence qui dépendent de la maladie recherchée lors de l'examen IRM,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la contribution de l'IRM avec ELUCIREM (gadopiciénol) à répondre à ce besoin médical compte tenu :
 - de son non-infériorité démontrée versus le gadobutrol en termes de visualisation des lésions au niveau du SNC et du corps mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins.

ELUCIREM (gadopiciénol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELUCIREM (gadopiciénol) 0,5 mmol/mL, solution injectable, est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ELUCIREM (gadopiciénol) 0,5 mmol/mL, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'une démonstration d'une non-infériorité de l'IRM avec injection d'ELUCIREM (gadopiciénol) à la dose de 0,05 mmol/kg par rapport à l'IRM avec injection de gadobutrol à la dose de 0,1 mmol/kg, sur les 3 co-critères primaires de visualisation des lésions au niveau du SNC et du corps, dans les études PICTURE et PROMISE réalisées chez l'adulte,
- du profil pharmacocinétique chez l'enfant similaire à celui observé chez l'adulte,

mais :

- de l'absence de comparaison dans l'étude pédiatrique et de données robustes d'efficacité et de tolérance,
- des données de tolérance limitées en termes de durée de recul, ce qui limite la surveillance de la survenue d'événements indésirables (EI) type rétention du gadolinium au niveau du cerveau ou une fibrose néphrogénique systémique (FNS), EI associé à l'administration d'un agent de contraste à base de gadolinium et dont les symptômes peuvent apparaître quelques semaines à quelques mois après l'administration de ce dernier,

la Commission considère qu'ELUCIREM (gadopiciénol) 0,5 mmol/mL, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à gadobutrol.

5.5 Population cible

La population cible d'ELUCIREM (gadopiciénol) correspond aux adultes et aux enfants de 2 ans et plus nécessitant un diagnostic par une IRM avec rehaussement du contraste, lorsque les informations diagnostiques sont essentielles et qu'elles ne peuvent être obtenues par IRM sans produit de contraste.

Etant donné que les indications de l'IRM avec rehaussement de contraste sont catégorisées par organe et par zone du corps ou du SNC et concernent le diagnostic dans de nombreuses maladies, il n'est pas possible d'avoir une estimation précise de la population cible concernée par l'IRM avec ELUCIREM (gadopiciénol).

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexes

Annexe 1 : Définitions des critères de jugement primaires

Critères	Définition
Visualisation des lésions	La visualisation des lésions était jugée selon 3 co-critères principaux : la délimitation des contours, la morphologie interne et le degré de rehaussement de contraste. Les échelles à 4 points utilisées pour ces co-critères principaux sont les suivantes : Délimitation des contours : La délimitation des contours de la lésion est définie comme la distinction de la lésion par rapport aux tissus, structures ou œdèmes environnants, et la détection de l'étendue de la lésion (pour les lésions extra-axiales, il s'agit de la définition de l'espace dans lequel la lésion est présente, et pour les lésions intra-axiales, il s'agit de l'envahissement de la matière blanche, de la matière grise ou des deux, de la distribution neuro-anatomique de la lésion et de son effet de masse). Ce critère sera évalué selon l'échelle suivante : 1 = aucun : pas de délimitation ou délimitation imprécise 2 = modéré : certaines zones de délimitation claire, avec d'importantes zones de délimitation non distincte 3 = bon : délimitation presque claire mais incomplète 4 = excellent : le contour de la frontière est net, avec une délimitation claire et complète. Morphologie interne : La morphologie interne de la lésion comprend l'identification de l'architecture de la lésion et des caractéristiques intra-lésionnelles telles que nécrose, hémorragie et vascularisation. Ce critère sera évalué selon l'échelle suivante : 1 = insuffisant : mauvaise visibilité 2 = modéré : la majorité de la lésion est peu visible, avec des parties mineures de la lésion visibles 3 = bon : la majorité de la lésion est clairement visible, avec des parties mineures de la lésion invisibles 4 = excellent : la lésion est bien visible et il est possible de voir "à travers" pour observer toute zone complexe de nécrose, d'hémorragie ou de formation de kystes. Degré de rehaussement de contraste : Evaluation qualitative (non basée sur la mesure de l'intensité du signal) selon l'échelle suivante : 1 = aucun : pas d'amélioration 2 = modéré : faible amélioration 3 = bon : clarté améliorée 4 = excellent : clarté et brillance améliorée Ces évaluations étaient réalisées sur au plus 3 lésions, les plus représentatives (c'est à dire définies selon la taille de la lésion et son rehaussement).