

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

iopromide

ULTRAVIST 300 mg et 370
mg d'iode/mL,

solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024

- Produit de contraste iodé
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

L'angiomammographie avec ULTRAVIST (iopromide) comme produit de contraste, présente un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Service médi-
cal rendu
(SMR)

- **IMPORTANT** uniquement chez les patients :
 - ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
 - ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour

	l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – des données et des conclusions du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein réalisé par la HAS en 2021, et notamment des situations cliniques dans lesquelles l'intérêt de l'angiomammographie a été reconnu ; – des performances diagnostiques de l'angiomammographie avec ULTRAVIST issues de publications de la littérature et dans les mêmes situations cliniques que celles explorées dans le rapport de 2021 ; – du profil de tolérance déjà bien établi d'ULTRAVIST, sans nouvelles données permettant de remettre en cause ce profil de tolérance ; – du besoin médical actuellement partiellement couvert de par l'existence d'alternatives diagnostiques ; la Commission considère qu'ULTRAVIST 300 mg et 370 mg d'iode/mL (iopromide), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
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	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Situations d'impasses diagnostiques	13
3.2.2 Bilan d'extension locorégional	15
3.2.3 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	17
3.3 Qualité de vie	17
3.4 Profil de tolérance	17
3.5 Données d'utilisation	18
3.6 Modification du parcours de soins	18
3.7 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

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	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé pour : [...] – angiommammographie avec rehaussement de contraste : chez la femme adulte pour évaluer et détecter les lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie (avec ou sans échographie) ou en alternative à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque l'IRM est contre-indiquée ou indisponible. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	iopromide (V08AB05) ULTRAVIST 300 (300 mg d'Iode/mL), solution injectable – 10 flacons de 100 ml (CIP : 34009 559 559 3 1) – 10 flacons de 200 ml (CIP : 34009 559 212 3 3) – 8 flacons de 500mL (CIP : 34009 302 838 9 9) ULTRAVIST 370 (370 mg d'Iode/mL), solution injectable – 10 flacons de 100 ml (CIP : 34009 559 206 3 2) – 10 flacons de 200 ml (CIP : 34009 559 208 6 1) – 8 flacons de 500mL (CIP : 34009 302 839 0 5)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bayer Healthcare
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 06/05/1998 (Procédure nationale) Date des rectificatifs et teneur : – 08/02/2023 : Variation de l'AMM pour l'extension d'indication de l'angiommammographie (sujet de l'évaluation)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie est variable selon le type d'examen envisagé. <u>Angiommammographie avec rehaussement de contraste :</u> ULTRAVIST doit être injecté par voie intraveineuse, de préférence à l'aide d'un injecteur automatique. L'acquisition des images commence environ 2 minutes après l'administration du produit de contraste. Adulte : 1,5 ml/kg de masse corporelle. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit de contraste iodé.
Information au niveau international	Aucune information concernant la disponibilité d'ULTRAVIST au niveau international (en Europe et aux Etats-Unis) n'a été transmise.
Autres indications de l'AMM	ULTRAVIST 300 est également indiqué en tant que produit de contraste pour : angiographie par voie artérielle, artériographie des membres inférieurs, artériographie cérébrale, cavernographie, arthrographie, tomodynamométrie, artériographie numérisée de la crosse aortique, angiocardographie infantile,

	hystérosalpingographie, opacification de l'appareil digestif et phlébographie des membres inférieurs. ULTRAVIST 370 est également indiqué en tant que produit de contraste pour : urographie intraveineuse, tomodensitométrie, angiographie par voie artérielle et veineuse, aortographie par voie artérielle, coronarographe.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ULTRAVIST 300 mg et 370 mg d'iode/mL dans les autres indications de l'AMM et leur a octroyé un SMR important (Avis de renouvellement de l'inscription du 16/05/2018).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 août 2024. • Date d'adoption : 11 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers survenant chez la femme. Bien que son incidence diminue depuis 2005, il reste au 1^{er} rang des causes de décès par cancer chez la femme. Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Le cancer du sein se distingue en gravité et en prise en charge suivant la présence ou non des récepteurs hormonaux RH et récepteurs HER-2.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein reste incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patients

Épidémiologie

L'incidence en France du cancer du sein a été estimée à 58 500 nouveaux cas par an et la prévalence à 913 000 patients en 2017.¹ Selon une étude publiée en 2018 à partir des données de registres français², 59% des cancers du sein diagnostiqués l'étaient à un stade local limité (correspondant à un stade pT1-3 N0M0).

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie de prise en charge, notamment diagnostique, du cancer du sein est décrite dans plusieurs revues françaises ou internationales, recommandations de bonne pratique de la HAS ou des sociétés savantes nationales ou internationales, référentiels de pratique (AP-HP, réseaux régionaux) et rapports d'évaluation technologique de la HAS. Celle-ci a notamment été synthétisée dans le rapport

¹ INCa – Panorama des cancers en France - Edition 2022. Disponible sur : [Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref : PANOKFR2022 \(e-cancer.fr\)](#)

² Bouvier et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019. Disponible sur : [Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim \(santepubliquefrance.fr\)](#)

d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein, publié en novembre 2021³.

Bilan diagnostique initial

Le bilan initial a pour objectifs de confirmer toute suspicion diagnostique et de préciser le type histologique de la tumeur et les éléments nécessaires pour la classification du cancer (cTNM) ainsi que les autres critères pronostiques et les éléments prédictifs connus de réponse à certains traitements.^{4, 5, 6}

Il comporte l'interrogatoire du patient, un examen clinique général et localisé, la description de la tumeur, les examens d'imagerie (mammographie, échographie mammaire, voire l'IRM mammaire dans certaines situations), la preuve histologique du cancer du sein (selon les situations, une micro-biopsie sous guidage échographique, une macro-biopsie sous guidage stéréotaxique ou une biopsie sous guidage IRM est réalisée) et l'exploration axillaire.

Bilan pré-thérapeutique d'un cancer du sein prouvé : bilan d'extension locorégional et général

Le bilan d'extension locorégional peut être réalisé lors du bilan initial ou dans un second temps (diagnostic de cancer confirmé, notamment en cas d'image initiale équivoque au cours du dépistage). Le bilan d'extension local peut se faire par des techniques d'imagerie conventionnelle, c'est-à-dire des clichés mammographiques supplémentaires complétés d'une échographie ou d'une IRM qui est considérée comme l'examen le plus sensible pour la détection des lésions supplémentaires et l'évaluation de la taille de la tumeur.⁷ Pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire, une échographie axillaire peut être réalisée.⁵

Le bilan d'extension général n'est pas systématique notamment chez les patientes atteintes de tumeurs T1, T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, en l'absence de point d'appel. Il est réalisé soit avant l'acte chirurgical ou dans la période post-opératoire immédiate.⁵ Le bilan repose sur des examens d'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ou TEP-TDM au 18 FDG, scintigraphie osseuse), des examens biologiques (dosage des marqueurs tumoraux) voire des explorations fonctionnelles cardiologiques si un traitement par anthracyclines ou trastuzumab est prévu.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique sera adaptée aux résultats anatomopathologiques de la tumeur (type, grade, expression des récepteurs hormonaux, statut HER2, index de prolifération KI67, présence de mutations génétiques...) à son stade ainsi qu'à l'état général de la patiente.

Elle comprend selon les situations cliniques la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et la radiothérapie.

Il est donc important de détecter tôt et avec précision la localisation de la tumeur, sa taille et sa dissémination éventuelle pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée.

³ HAS. Intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein. 2021.

⁴ Institut national du cancer. Cancer du sein. Du diagnostic au suivi. Boulogne Billancourt: INCA; 2016. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi>

⁵ Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Référentiel cancers du sein. Référentiels de l'AP-HP. Paris: APHP; 2016. Disponible sur : [referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf \(aphp.fr\)](https://www.ap-hop-paris.fr/medias/Referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf)

⁶ HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_lap_ksein_vd.pdf

⁷ Poncet M, Villard-Mahjoub R, Delarbre B, Margain D, Jalaguier-Coudray A. Bilan d'extension du cancer du sein : ne rien rater, ne pas surestimer. Imagerie de la femme. 2017.

Examens d'imagerie dans le cancer du sein

Mammographie

C'est l'examen d'imagerie de référence dans la détection des lésions du sein, soit dans le cadre du dépistage organisé, du dépistage à titre individuel, en cas de signes d'appels cliniques, dans le cadre du suivi spécifique chez les femmes à risque élevé ou très élevé de cancer du sein ou du suivi post-thérapeutique.

Concernant la mammographie par tomosynthèse (ou mammographie 3D), qui est un dispositif d'imagerie médicale consistant à reconstituer une image tridimensionnelle du sein à partir de plusieurs projections à faible dose acquises sous différents angles par un mammographe numérique spécifique, la HAS a publié en 2019⁸ et 2023⁹, des rapports d'évaluation de celle-ci. Au terme de son évaluation, la HAS a recommandé l'intégration de la mammographie par tomosynthèse (3D) dans le dépistage organisé (DO) du cancer du sein, à condition qu'elle soit systématiquement associée à la reconstruction d'une image 2D-synthétique (2Ds). À plus long terme, le développement de la dématérialisation et la résolution des problèmes de transfert d'images 3D et 2Ds permettra une utilisation de la 3D+2Ds tant en première qu'en deuxième lecture.

Echographie mammaire

C'est un examen non invasif, non irradiant, accessible, bien toléré et pouvant être réalisé à n'importe quel moment du cycle. Il permet une étude structurale de la glande mammaire, en temps réel, les caractéristiques des lésions étant acquises simultanément à l'examen.¹⁰

L'échographie mammaire permet de mesurer la lésion, de la localiser selon le rayon horaire, de mesurer la distance au mamelon et la profondeur, d'étudier une anomalie clinique ou mammographique (masse suspecte). Elle est également utilisée pour guider une biopsie.

L'association de la mammographie et de l'échographie permet d'augmenter le taux de détection des cancers (lésion kystique vs maligne), notamment dans les seins denses ou de densité intermédiaire.¹¹

Une exploration axillaire est systématiquement réalisée dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale mammaire.¹²

Les indications de l'échographie mammaire définies par la SFR sont ^{10, 13} :

- Dans un cadre diagnostique :
 - l'exploration d'une anomalie non palpable, dépistée par mammographie (image douteuse) ;
 - l'exploration d'une anomalie palpable, notamment afin de vérifier la nature solide ou liquide des nodules palpés ;
 - après une mammographie, notamment en cas de discordance (examen mammaire anormal et mammographie non informative) ;
 - en première intention (femme jeune, femme enceinte...) ;

⁸ HAS.Évaluation de la performance et de la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein – Volet 1. 2019. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Revue critique de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein - Volet 1 \(has-sante.fr\)](#)

⁹ HAS.Évaluation de la performance et de la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein – Volet 2. 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Évaluation de la performance et de la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein – Volet 2 \(has-sante.fr\)](#)

¹⁰ Balu-Maestro C. Echographie et pathologie mammaire : techniques et résultats. Encyclop Méd Chir Radiologie et imagerie médicale génito-urinaire - gynéco-obstétricale mammaire. 2017.

¹¹ Leconte I, Fellah L. Echographie et seins denses : où en est-on ? J Radiol. 2008.

¹² HAS. Dépistage et prévention du cancer du sein. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2015.

¹³ Société française de Radiologie. Sénologie 2.0. 2019.

- l'exploration des syndromes inflammatoires du sein en première ou deuxième intention (après mammographie) ;
- visualisation en échographie orientée d'une anomalie à l'IRM ou en TDM, afin d'en analyser les caractères ainsi que de guider si nécessaire des prélèvements et/ou d'orienter une chirurgie. Les prélèvements sous IRM et TDM étant plus complexes et plus lourds.
- Dans le cadre du bilan d'extension locale d'un cancer du sein :
 - afin de préciser les caractéristiques de la tumeur ;
 - pour la recherche d'autres localisations tumorales (multicentricité, multifocalité, bilatéralité). Elle est cependant peu performante pour le diagnostic et le bilan d'extension des cancers intra-canalaires ;
 - afin de rechercher un envahissement ganglionnaire.
- Dans le cadre de la surveillance thérapeutique :
 - en cours de traitement, afin d'évaluer la réponse tumorale à une chimiothérapie, en association avec la clinique et la mammographie ;
 - après tumorectomie, afin de rechercher d'éventuelles complications postopératoires (hématomes, abcès, lymphocèles liés au curage axillaire) ;
 - pour guider un prélèvement, afin de détecter un éventuel cancer résiduel après tumorectomie suite à une IRM postopératoire, dans le but de définir le type de reprise chirurgicale ;
 - dans la surveillance après mastectomie et reconstruction afin de rechercher d'éventuelles complications, une récurrence homolatérale, une lésion contralatérale ou une récurrence ganglionnaire.

Une échographie ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire en cas de suspicion de cancer du sein peut être réalisée, en général avant les prélèvements dans la tumeur, et complétée par une biopsie percutanée en cas de ganglion suspect.

IRM mammaire

C'est une technique non invasive, non irradiante qui permet d'obtenir des images de haute résolution dans tous les plans de l'espace. Le gadolinium est le produit de contraste utilisé, injecté en bolus. La perception des prises de contraste, appelées rehaussements, dépend de l'accumulation du produit de contraste utilisé.

En cancérologie, l'IRM mammaire a une bonne sensibilité, ce qui en fait un examen utile pour la recherche des lésions non visibles en imagerie conventionnelle (dépistage, diagnostic, bilan d'extension) ; il a une forte valeur prédictive négative, ce qui est nécessaire pour éliminer une tumeur. Cependant, le taux de faux positifs est relativement important (mauvaise spécificité), ce qui nécessite avant toute modification de la prise en charge thérapeutique un contrôle histologique des lésions additionnelles découvertes en IRM, par d'autres examens (échographie de second look, biopsie).¹⁴

Les indications de l'IRM mammaire dans le cancer du sein sont précisées dans plusieurs recommandations de bonne pratique nationales et internationales, dans des référentiels ou rapports d'évaluation technologique. L'IRM doit être interprétée en complément des éléments cliniques et des résultats de l'imagerie conventionnelle et en cas de découverte pouvant avoir une influence sur la prise en charge thérapeutique, une biopsie doit être effectuée si possible. De plus, les possibles changements de thérapeutique sur la base des résultats de l'IRM doivent être décidés en RCP.¹⁵

¹⁴ de Bazelaire C. IRM mammaire : technique, indications et résultats normaux. Encyclop Méd Chir Radiol Imagerie Médicale Génito-Urinaire Gynéco-Obstétricale Mammaire. 2016.

¹⁵ Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010.

Une synthèse de ces différentes recommandations a permis de déterminer les principales indications de l'IRM mammaire³ :

- Pour le dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein. En France, la population des femmes à haut risque de cancer du sein n'est pas ciblée par le programme de dépistage organisé et bénéficie d'un suivi spécifique par IRM mammaire, annuellement, en complément de l'examen clinique et d'une mammographie complétée éventuellement d'une échographie mammaire. Ces modalités de détection précoce du cancer sont précisés dans le référentiel de la HAS sur le dépistage et la prévention du cancer du sein¹² ainsi que dans les recommandations professionnelles de l'INCa concernant les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.¹⁶ Ce groupe de femmes à haut risque est constitué de femmes « à risque élevé » de cancer du sein ayant un antécédent d'irradiation thoracique médicale et de femmes « à risque très élevé » de cancer du sein.
- En cas d'impasse diagnostique, notamment suite à des examens d'imagerie conventionnelle (mammographie et échographie mammaire) non contributifs, en cas de discordance entre ces examens radiologiques ou entre les examens d'imagerie et la clinique, de tumeur occulte, de discordance radio-histologique et dans les cancers inflammatoires sans traduction radiologique et après traitement pour mastite aiguë (...)
- Pour le bilan d'extension loco-régional, dans certaines situations précises, notamment :
 - en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie conventionnelle ou entre la mammographie et l'échographie concernant l'extension du cancer et/ou l'évaluation de la taille de la tumeur et pouvant entraîner une modification de la prise en charge ;
 - en général, dans les cas plus susceptibles de développer une multifocalité / multicentricité : patientes à haut risque, présence d'un carcinome lobulaire invasif, âge inférieur à 40 ans (densité mammaire élevée, ...).
- Autres situations : i) diagnostic différentiel entre une récurrence de cancer du sein et une cicatrice chirurgicale si l'imagerie conventionnelle n'est pas contributive et que la biopsie ne peut être réalisée, ii) évaluation du type de chirurgie chez les patientes ayant eu des marges positives multifocales suite à une tumorectomie en vue de la planification d'une nouvelle exérèse, iii) contrôle des prothèses mammaires (...).

Il est néanmoins rappelé dans les recommandations ainsi que dans l'ouvrage pédagogique du Collège des Enseignants de Radiologie de France (CERF) et le Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire (CNEBMN) que dans l'indication de bilan d'extension, la réalisation de l'IRM mammaire n'est pas systématique et que sa prescription ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique (maximum 1 mois).¹⁵

Par ailleurs, il faut s'assurer avant la réalisation d'une IRM de l'absence de contre-indications (liées à la présence de stimulateurs cardiaques, de clips vasculaires intracérébraux, de certains types de valves cardiaques, d'implants ferromagnétiques, grossesse) ainsi que celles liées à l'injection de gadolinium.

Angiomammographie

C'est une technique combinant la mammographie numérique standard à une injection de produit de contraste iodé afin d'améliorer la détection des lésions puisque la croissance d'une tumeur s'accompagne d'une angiogenèse.

¹⁶ INCa. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. 2017.

Elle permet de visualiser le rehaussement lié à la néovascularisation des tumeurs du sein, de façon identique à l'IRM^{17, 18}. Le principe est basé sur la soustraction de deux images (une dite de haute énergie permettant d'obtenir les informations sur les structures vascularisées [prise de contraste iodée], et une dite de basse énergie [comparable à celui d'une mammographie classique] pour les informations morphologiques) afin de mettre en évidence une prise de contraste. L'image recombinaison obtenue suite à la soustraction numérique permet de mettre en évidence les structures hypervascularisées (zones d'angiogenèse).

Néanmoins, en raison de la relative faible résolution en contraste, certaines prises de contraste peuvent être faiblement visibles voire non détectables en cas de lésion maligne faiblement vascularisée ou de petite taille, comme les carcinomes canalaux in situ ou certains cancers lobulaires infiltrants (risque de faux négatifs).¹⁹ De plus, les zones profondes, prépectoraux et les aires axillaires ne sont pas visibles en angiommammographie. Certaines incidences peuvent également être compliquées à effectuer, notamment en cas d'impotence fonctionnelle chez la patiente (comme en mammographie classique).³ Le risque de lésion bénigne de type fibroadénome se rehaussant (faux positif) peut s'observer en angiommammographie comme en IRM. D'autres lésions peuvent également se rehausser et causer une image faussement positive (hamartome, papillome, nécrose graisseuse...).¹⁷ Une échographie complémentaire avec éventuellement une biopsie échoguidée peut être réalisée en cas de doute. Il existe également comme dans tout examen de radiologie, des artefacts qui peuvent rendre difficile l'interprétation de l'examen, notamment créant des pseudo-lésions ou en masquant des lésions présentes^{19, 20}.

Concernant les indications, l'angiommammographie est mentionnée, sans gradation, dans des recommandations nationales et internationales.

Dans la recommandation du *Royal College of Radiologist* (RCR) de 2019²¹, l'angiommammographie est citée en tant qu'examen pouvant être employé en première intention, à la place de la mammographie, dans l'évaluation diagnostique des patientes ayant une symptomatologie clinique de cancer du sein chez les femmes jeunes ayant une densité mammaire élevée. Il est également précisé que l'AM présente une efficacité comparable à l'IRM pour le bilan d'extension locorégional (évaluation de la taille recherche des lésions additionnelles) mais qu'il existe peu de preuves dans l'indication d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

La recommandation de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024²² concernant la prise en charge des cancers du sein précoces, cite brièvement la technique d'angiommammographie en tant qu'alternative à la mammographie dans un contexte symptomatique lorsqu'elle est disponible et appropriée.

Dans une recommandation de l'EUSOBI de 2017 sur les informations à donner aux patientes concernant la mammographie²³, il est précisé que l'angiommammographie peut être utile dans la détection des

¹⁷ James JJ, Tennant SL. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM). Clin Radiol. 2018.

¹⁸ Badr S, Laurent N, Régis C, Boulanger L, Lemaille S, Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. Diagn Interv Imaging. 2014.

¹⁹ Dromain C, Vietti-Viol N, Meuwly JY. Angiommammography: A review of current evidences. Diagn Interv Imaging. 2019.

²⁰ Nori J, Gill MK, Vignoli C, Bicchierai G, De Benedetto D, Di Naro F, et al. Artefacts in contrast enhanced digital mammography: how can they affect diagnostic image quality and confuse clinical diagnosis? Insights into imaging. 2020.

²¹ Royal College of Radiologists. Guidance on screening and symptomatic breast imaging. 2019. Disponible sur : https://www.rcr.ac.uk/media/0dkh5y5d/rcr-publications_guidance-on-screening-and-symptomatic-breast-imaging-fourth-edition_november-2019.pdf

²² ESMO. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2024. Disponible sur : [Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up - Annals of Oncology](#)

²³ European Society of Breast Imaging (EUSOBI), Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging. 2017. Disponible sur : [Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women | Insights into Imaging \(springer.com\)](#)

cancers du sein, dans la caractérisation des lésions, notamment dans les seins denses et en alternative à l'IRM, notamment dans les cas de contre-indications ou de difficulté d'accessibilité à cet examen.

Les experts de la Society of Breast Imaging (SBI) de 2017²⁴ proposent plusieurs indications pour l'angiomammographie : l'évaluation d'anomalies cliniques ou radiographiques afin de mieux les caractériser et d'éviter des biopsies inutiles ; en substitution à l'IRM pour le bilan d'extension locorégional ; en cas de résultats d'imagerie conventionnelle équivoque ; dans le suivi de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante ; dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein.

L'European Society of Radiology dans un document pédagogique de 2010²⁵ concernant l'angiomammographie précise que la technique peut potentiellement remplacer l'IRM dans certaines indications, notamment en cas de mammographie équivoque, pour la détection des lésions occultes dans les seins denses et dans le bilan d'extension des cancers du sein.

La HAS a évalué l'intérêt de cette technique en novembre 2021.³ A l'issu de cette évaluation basée sur des données de la littérature et la position de professionnels (experts et parties prenantes), la HAS a conclu que l'angiomammographie pourrait présenter un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

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
Produit de contraste iodé				
XENETIX 300 (300 mg d'iode/mL) et 350 (350 mg d'iode/mL), solution injectable (Iobitridol) GUERBET FRANCE	Administration intraveineuse chez la femme adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste visant à identifier des lésions mammaires connues ou suspectées.			Indication non évaluée par la CT
OMNIPAQUE 300 (300 mg d'iode/ mL) et 350 (350 mg d'iode/ mL), solution injectable (Iohexol) GE HEALTHCARE SAS	Angiomammographie avec rehaussement de contraste chez l'adulte pour évaluer et détecter des lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie (avec ou sans échographie) ou en alternative à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque l'IRM est contre indiquée ou indisponible.			Indication en cours d'évaluation par la CT

²⁴ Lewin J, Jochelson M. Contrast enhances digital mammography. 2017. Disponible sur : [Contrast Enhanced Digital Mammography - Society of Breast Imaging \(sbi-online.org\)](https://www.sbi-online.org/Contrast-Enhanced-Digital-Mammography)

²⁵ European Society of Radiology, Muller S, Dromain C, Balleyguier C, Patoureaux F, Puong S, et al. Contrast enhanced digital mammography (CEDM): From morphological to functional mammography. 2010.

XENETIX 300 (300 mg d'iode/mL) et 350 (350 mg d'iode/mL) ainsi qu'OMNIPAQUE 300 et 350 mg d'iode/ mL disposent d'une AMM dans l'indication évaluée mais n'ont pas été évalués par la CT à la date du présent avis. Ils sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les autres produits de contrastes à base d'iode suivantes n'ont pas l'AMM pour l'indication angiogram-mographie mais peuvent être utilisés et sont cités dans la littérature :

- IOMERON 300, IOMERON 350, IOMERON 400 (ioméprol) (BRACCO IMAGING FRANCE)
- IOPAMIRON 300, IOPAMIRON 370 (iopamidol) (BRACCO IMAGING FRANCE)
- OPTIJECT 300, OPTIJECT 350, OPTIRAY 300, OPTIRAY 350 (ioversol) (GUERBET FRANCE)

Ils sont donc considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

D'autres techniques d'imageries telles que la mammographie conventionnelle, l'échographie et l'IRM avec injection de produit de contraste à base de gadolinium peuvent également être utilisés pour le diagnostic et le bilan d'extension loco-régionale du cancer du sein. L'IRM permet aussi d'évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles suscitées. Il persiste néanmoins un besoin à disposer de nouveaux moyens efficaces pour améliorer le diagnostic (initial, bilan d'extension, évaluation de la réponse aux traitements...) des patientes atteintes de cancer du sein.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ULTRAVIST (iopromide) repose sur des publications d'études cliniques issues d'une revue de la littérature réalisée par le laboratoire mais également de la demande d'extension d'indication de l'AMM.

Les études d'efficacité ayant utilisé iopromide comme produit de contraste lors de l'examen d'angiogram-mographie ont été identifiées, sélectionnées puis classées en fonction des mêmes situations cliniques que celles du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiogram-mographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein, réalisée par la HAS et publiée en novembre 2021³ (situations d'impasses diagnostiques, bilan d'extension locorégional et évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante). Les résultats d'efficacité des 2 études ainsi retenues (Travieso-Aja MDM et al. 2019²⁶ et Bicchierai G et al. 2020²⁷) seront résumées dans cet avis (paragraphe 3.2).

A noter que le laboratoire a également fourni :

²⁶ Travieso-Aja MDM et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced dual-energy spectral mammography (CESM): a retrospective study involving 644 breast lesions. Radiol Med. 2019.

²⁷ Bicchierai G et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography (CEDM) in the preoperative staging of breast cancer: Large-scale single-center experience. Breast J. 2020.

- 7 études (Lobbès MBI et al. 2014²⁸, Lalji UC et al. 2016²⁹, Luczynska E et al. 2014³⁰, Luczynska E et al. 2015³¹, Houben IPL et al. 2017³², Richter V et al. 2018³³ et Lobbès MBI et al. 2019³⁴) ne correspondant pas clairement aux situations cliniques dans lesquelles l'angiomammographie pourrait avoir un intérêt selon le rapport de 2021 par la HAS (situations d'impasses diagnostiques, bilan d'extension locorégional et évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante) ou ayant une méthodologie jugée trop peu robuste (échantillon trop faible notamment). Elles ne seront pas détaillées dans cet avis.
- une méta-analyse (Endrikat et al. 2023³⁵) de 31 études ayant inclus un total de 5194 patientes dont l'objectif était de résumer les preuves cliniques de l'angiomammographie avec l'iopromide pour la détection ou la confirmation du cancer du sein. Cette méta-analyse ne sera pas détaillée dans cet avis en raison de l'hétérogénéité des études et des patientes inclus (notamment en termes de méthodologie et de situations/caractéristiques cliniques) et de l'absence de robustesse de la méthodologie d'analyse utilisée ainsi que des résultats.

Les études avec des données de tolérance et ayant utilisé iopromide comme produit de contraste lors de l'examen d'angiomammographie ont été identifiées et sélectionnées. Les résultats de tolérance de la seule publication (méta-analyse Endrikat et al. 2023³⁵) ainsi retenue seront mentionnées dans cet avis (paragraphe 3.4).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Situations d'impasses diagnostiques

Ces situations d'impasses diagnostiques regroupent les situations où il est nécessaire de clarifier des lésions équivoques vues en imagerie conventionnelle (mammographie +/- échographie mammaire). Il s'agit notamment des asymétries de densité, des cas de discordance entre une lésion palpable et/ou visible à l'échographie et une mammographie normale, de cas de visibilité d'une lésion sur une seule vue mammographique ou de cas d'image mammographique sans traduction échographique (distorsion architecturale).

Une publication (Travieso-Aja MDM et al. 2019²⁶) correspondant à ces situations cliniques et ayant utilisé l'iopromide comme produit de contraste a été identifiée et retenue.

Travieso-Aja MDM et al. 2019²⁶

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, espagnole, réalisée au Département de Radiologie du Grupo Hospitalario San Roque dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques

²⁸ Lobbès MB et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. Eur Radiol. 2014.

²⁹ Lalji UC et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. Eur Radiol. 2016.

³⁰ Luczyńska E et al. Contrast-enhanced spectral mammography: comparison with conventional mammography and histopathology in 152 women. Korean J Radiol. 2014.

³¹ Luczyńska E et al. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. Med Sci Monit. 2015.

³² Houben IPL et al. Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. Eur J Radiol. 2017.

³³ Richter V et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications. Acta Radiol. 2018.

³⁴ Lobbès MBI et al. Evaluation of single-view contrast-enhanced mammography as novel reading strategy: a non-inferiority feasibility study. Eur Radiol. 2019.

³⁵ Endrikat J et al. Iopromide for Contrast-Enhanced Mammography: A Systemic Review and Meta-Analysis of Pertinent Literature. Breast Cancer (Auckl). 2023.

l'angiomammographie à celles de la mammographie conventionnelle seule ou associée à une échographie mammaire pour le diagnostic du cancer du sein chez des patientes :

- Soit présentant des anomalies classées en catégorie BI-RADS >2 identifiées par mammographie +/- échographie mammaire (lésions nodulaires, des zones de distorsion du parenchyme, des asymétries focales, ou des microcalcifications suspectes...) et nécessitant une clarification,
- Soit nécessitant une évaluation supplémentaire du parenchyme mammaire dense et hétérogène.

Avant l'inclusion, les patientes ont toutes réalisé une mammographie associée ou non à une échographie mammaire pour le dépistage du cancer du sein. Celles ayant présenté des anomalies classées en catégorie BI-RADS >2 ou nécessitant une évaluation supplémentaire du parenchyme mammaire dense et hétérogène ont réalisé une angiomammographie et ont été incluses dans l'étude.

Au total, l'étude a inclus 465 patientes (âge médian de 49 ans) présentant 644 lésions dont 218 (soit 34%) étaient finalement bénignes et 426 (soit 66%) malignes. Le standard de vérité était l'histopathologie post-chirurgie pour les lésions malignes et le suivi clinique jusqu'à 18-24 mois pour les lésions bénignes. Sur les 465 patientes (644 lésions), 283 (367 lésions) avaient précédemment réalisés une mammographie seule et 182 (277 lésions) une mammographie et échographie mammaire. Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 53,1% carcinomes canauxaires invasifs, 12,4% carcinomes canauxaires in situ, 20,9% carcinomes canauxaires mixtes (invasif et in situ), 10,8% carcinomes lobulaires invasifs, et canauxaires invasifs, 2,8% autres.

Rehaussement en angiomammographie

Un rehaussement en angiomammographie a été observé pour 540 des 644 lésions (75,5%) et le détail par type de lésion est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Rehaussement en angiomammographie

	Lésions bénignes (n=218)	Lésions malignes (n=426)
Non-rehaussement	89 (40,8%)	14 (3,5%)
Rehaussement	129 (59,2%)	411 (96,5%)

Performances diagnostiques

Pour la détection des lésions cancéreuses chez des patientes présentant des anomalies classées en catégorie BI-RADS >2 identifiées par mammographie et/ou échographie mammaire ou nécessitant une évaluation supplémentaire du parenchyme mammaire dense et hétérogène, l'angiomammographie avait une sensibilité 92,3%, une spécificité de 86,0%, une valeur prédictive positive (VPP) de 93,0% et une valeur prédictive négative (VPN) de 84,8%. A titre de comparaison, les performances diagnostiques de la mammographie seule ou associée à une échographie mammaire sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Performances diagnostiques

Performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses	Angiomammographie (n=644 lésions)	Mammographie seule (n=367 lésions)	Mammographie + échographie (n=277)
Sensibilité	92,3%	82,5%	89,8%
Spécificité	86,0%	68,6%	82,7%
VPP	93,0%	65,5%	88,7%
VPN	84,8%	84,4%	84,2%

3.2.2 Bilan d'extension locorégional

Le bilan d'extension locorégional est réalisé avec les techniques d'imageries conventionnelles, telles que la mammographie complétée d'une échographie ou l'IRM considérée comme l'examen le plus sensible pour la détection des lésions supplémentaires et l'évaluation de la taille de la tumeur. Le bilan d'extension locorégional évalue la taille de la ou des lésions, recherche une multifocalité ou une multicentricité, détermine la topographie et la distance entre les lésions sur le sein où une anomalie a été détectée. Il explore aussi les sites ganglionnaires et étudie le sein controlatéral.

Une publication (Bicchierai G et al. 2020²⁷) correspondant à cette situation clinique et ayant utilisé l'iopromide comme produit de contraste a été identifiée et retenue.

Bicchierai G et al. 2020²⁷

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, italienne dont l'objectif était de déterminer les performances diagnostiques de l'angiomammographie pour le bilan d'extension préopératoire chez des patientes présentant un cancer du sein confirmé par biopsie.

Les patientes incluses étaient toutes diagnostiquées d'un cancer du sein histologiquement confirmé suite à la suspicion de lésions BI-RADS 4 ou 5 à l'imagerie conventionnelle (mammographie, échographie et tomosynthèse). Elles ont également toutes réalisé une angiomammographie en tant qu'examen d'extension préopératoire.

Au total, l'étude a inclus 326 patientes (âge moyen de 60 ans) présentant 326 lésions cancéreuses primaires (index). Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 230 (70,6%) carcinomes canauxaires invasifs, 35 (10,7%) carcinomes canauxaires in situ, 36 (11%) carcinomes lobulaires invasifs et 25 (7,8%) carcinomes invasifs mixtes (canauxaires et lobulaires).

Performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index)

Les performances diagnostiques de l'angiomammographie pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index) ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. La sensibilité de l'angiomammographie pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index) était de 98,8 % (322/326). Quatre lésions n'ont pas été détectées :

- Trois d'entre elles parce qu'elles étaient situées en dehors du champ de vision de l'examen d'imagerie (sillon sous-mammaire et site sous-claviculaire haut). Elles n'ont pas non plus été détectés lors de la mammographie et de la tomosynthèse, mais ont été vus à l'échographie.
- Le quatrième était un carcinome canauxaire in situ de 5,0 mm.

Performances diagnostiques pour l'examen d'extension préopératoire

Les performances diagnostiques de l'angiomammographie en tant qu'examen d'extension préopératoire ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité.

Il a été considéré que l'angiomammographie était :

- Positive lorsqu'elle avait conduit à une modification de la prise en charge chirurgicale prévue suite à l'imagerie conventionnelle (différence dans la taille de la lésion index >10 mm entre l'imagerie conventionnelle et l'angiomammographie ou identification de lésions additionnelles à plus de 10 mm de la lésion index)
- Négatif, lorsqu'elle n'avait pas conduit à une modification de la prise en charge chirurgicale (différence dans la taille de la lésion index < 10 mm entre l'imagerie conventionnelle et l'angiomammographie et pas de lésions additionnelles à plus de 10 mm de la lésion index)

Ainsi, les résultats étaient donc considérés comme :

- Vrais positifs (TP) lorsque l'angiomammographie avait correctement modifié la prise en charge chirurgicale prévue, confirmé par l'histopathologie
- Faux positifs (FP) lorsque l'angiomammographie avait conduit à une modification de la prise en charge chirurgicale prévue, sans confirmation par l'histopathologie
- Vrais négatifs (TN) lorsque l'angiomammographie n'avait pas modifié la prise en charge chirurgicale prévue, confirmé par l'histopathologie
- Faux négatifs (FN) lorsque l'angiomammographie n'avait pas modifié la prise en charge chirurgicale prévue, sans confirmation par l'histopathologie (c'est-à-dire que l'angiomammographie a confirmé l'imagerie conventionnelle et la biopsie mais que lors de l'examen histologique post-chirurgie, les marges des pièces opératoires étaient positives et que la patiente a dû être réopérée).

Les résultats dans l'ensemble des patientes incluses et par sous-groupe sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Performances diagnostiques pour l'examen d'extension préopératoire

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Ensemble des patientes (n=326)	93% (55/59)	98% (261/267)	90% (55/61)	98% (261/265)
< 50 ans	94% (15/16)	100% (55/55)	100% (15/15)	98% (55/56)
≥ 50 ans	93% (40/43)	97% (206/212)	87% (40/46)	99% (206/209)
Seins non denses (BI-RADS A et B)	95% (36/38)	97% (173/178)	88% (36/41)	99% (173/175)
Seins denses (BI-RADS C et D)	90% (19/21)	99% (88/89)	95% (19/20)	98% (88/90)
Lésion index non palpable	90% (35/39)	96% (160/166)	85% (35/41)	98% (160/164)
Lésion index palpable	100% (20/20)	100% (101/101)	100% (20/20)	100% (101/101)

Impact sur la prise en charge diagnostique

Les résultats de l'angiomammographie ont conduit à :

- Une imagerie mammaire supplémentaire (seconde échographie) chez 77/326 (23,6%) patientes,
- Des biopsies supplémentaires chez 57/326 (17,5 %) patientes dont 28 (49,1 %) étaient des lésions malignes, 26 (45,6 %) des lésions bénignes et 3 (5,3 %) des lésions limites (lésions B3, c'est-à-dire hyperplasie canalaire atypique).

Impact sur la prise en charge chirurgicale

Les résultats de l'angiomammographie ont modifié la prise en charge chirurgicale prévue suite à l'imagerie conventionnelle chez 60/326 (18,4 %) des patientes :

- 19/326 (5,8%) patientes ont subi une chirurgie conservatrice plus étendue,
- 30/326 (9,2%) patientes sont passé d'une chirurgie conservatrice à une mastectomie,
- 2/326 (0,6 %) sont passé d'une mastectomie à une chirurgie conservatrice,
- 9/326 (2,8 %) ont subi une chirurgie du sein controlatéral (chirurgie conservatrice ou mastectomie).

3.2.3 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Aucune publication correspondant à cette situation clinique et ayant utilisé l'iopromide comme produit de contraste ont été identifiées et retenues.

3.3 Qualité de vie

Aucune étude évaluant la qualité de vie n'a été fournie.

3.4 Profil de tolérance

ULTRAVIST (iopromide) en tant que produit de contraste est commercialisé depuis les années 80 et est approuvé pour d'autres examens d'imagerie : angiographie par voie artérielle et veineuse, artériographie des membres inférieurs, artériographie cérébrale, cavernographie, arthrographie, tomodensitométrie, artériographie numérisée de la crosse aortique, angiocardographie infantile, hystérosalpingographie, opacification de l'appareil digestif, phlébographie des membres inférieurs, urographie intraveineuse, aortographie par voie artérielle et coronarographographie.

Selon les données du dernier PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) au 30 juin 2023, depuis sa commercialisation (en février 1985), l'exposition cumulée à ULTRAVIST (iopromide) est estimée à environ 343 millions de patientes et 118 323 effets indésirables (dont 32 550 graves) ont été enregistrées dans 56 303 rapports individuels d'effets indésirables.

Au cours de la période couverte par le dernier rapport PSUR (du 1er juillet 2022 au 30 juin 2023), aucune nouvelle information pouvant modifier le rapport bénéfice/risque favorable d'ULTRAVIST n'a été rapportée et aucune modification des informations de référence sur la sécurité d'ULTRAVIST n'a été apportée.

Selon le RCP, les réactions indésirables les plus fréquemment observées ($\geq 4\%$) chez les patientes recevant ULTRAVIST sont les maux de tête, les nausées et la vasodilatation.

Les réactions indésirables les plus graves (cas rapportés fatals ou ayant mis en jeu le pronostic vital) chez les patientes recevant ULTRAVIST sont : choc anaphylactoïde, arrêt respiratoire, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé, asthme, coma, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, convulsions, arythmie, arrêt cardiaque, ischémie myocardiale, infarctus du myocarde, troubles cardiaques, bradycardie, cyanose, hypotension, choc, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire et fausse route.

Les résultats de tolérance de la seule publication identifiée et sélectionnée (méta-analyse Endrikat et al. 2023) confirment le profil de tolérance déjà bien connu d'ULTRAVIST.

Le résumé des risques du PGR d'ULTRAVIST (iopromide) (version 4.2, 06 décembre 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résumé des risques importants, identifiés ou potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes selon le PGR Européen d'ULTRAVIST Section II : Module SVIII.

Risques importants identifiés	Hypothyroïdie chez l'enfant de moins de 3 ans
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.7 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Dans un rapport d'évaluation publié en 2021, la HAS avait déjà réalisée l'évaluation de l'acte d'angiomammographie dans la stratégie diagnostic du cancer du sein sur la base de données de la littérature et de position de professionnels (experts et parties prenantes). Ainsi, elle a exploré l'intérêt de cette technique d'imagerie dans 3 situations cliniques : 1/ situations d'impasse diagnostique après imagerie conventionnelle non contributive, 2/ bilan d'extension locorégional pour la recherche de lésions additionnelles et/ou pour l'évaluation de la taille de la tumeur, 3/ évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Concernant la performance diagnostique, l'analyse des données de la littérature a montré qu'il existait, pour l'évaluation de la taille de la tumeur, une concordance entre les mesures effectuées sur les examens d'angiomammographie par rapport à celles effectuées sur l'IRM mammaire et sur la pièce opératoire, dans le bilan d'extension locorégional, avant la réalisation d'une CTNA ou dans l'évaluation de la réponse à la CTNA.

A contrario, l'analyse des données de la littérature n'a pas permis de déterminer :

- si l'angiomammographie avait une performance diagnostique similaire à l'IRM mammaire dans la détection des lésions additionnelles dans le cadre du bilan d'extension locorégional car les résultats des études n'étaient pas concordants ;
- la performance diagnostique de l'angiomammographie dans les situations d'impasse diagnostique suite à des examens d'imagerie conventionnelle non contributifs car aucune donnée de la littérature n'a été retrouvée à l'issue de la recherche documentaire systématique.

Concernant la sécurité d'utilisation, le niveau de dose a été considéré comme acceptable dans des indications appropriées en prenant en compte notamment l'âge et/ou la radiosensibilité de la patiente. Le risque de réactions indésirables graves aux produits de contraste iodés est très rare ; des précautions étant néanmoins nécessaires avant, pendant et après toute administration (questionnaire médical, ...)

Ainsi, la HAS en 2021 a considéré que l'angiomammographie pourrait présenter un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;

- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant / après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Dans le cadre du présent avis, l'efficacité diagnostique d'ULTRAVIST (iopromide) en tant que produit de contraste pour angiommammographie a été explorée dans les mêmes situations cliniques que celles du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiommammographie de 2021.

Dans les situations d'impasse diagnostiques, une publication (Travieso-Aja MDM et al. 2019) a été identifiée et retenue. Cette étude monocentrique, rétrospective, espagnole a montré les bonnes performances diagnostiques d'ULTRAVIST en tant que produit de contraste pour angiommammographie, pour la détection des lésions cancéreuses (par rapport à l'histopathologie) chez des patientes :

- Soit présentant des anomalies classées en catégorie BI-RADS >2 identifiées par mammographie +/- échographie mammaire (lésions nodulaires, des zones de distorsion du parenchyme, des asymétries focales, ou des microcalcifications suspectes...) et nécessitant une clarification,
- Soit nécessitant une évaluation supplémentaire du parenchyme mammaire dense et hétérogène.

Chez ces patientes :

- Un rehaussement en angiommammographie a été observé pour 411 des 426 lésions cancéreuses (96,5%) mais également 129/218 (59,2%) des lésions non cancéreuses.
- Les performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses étaient : sensibilité de 92,3%, spécificité 86,0%, VPP de 93,0% et une VPN de 84,8%.

Ces résultats ont été comparés de manière exploratoire à ceux d'autres techniques d'imagerie seules ou associées entre elles (mammographie et échographie notamment).

Lors du bilan d'extension locorégional, une publication (Bicchierai G et al. 2020) a été identifiée et retenue. Cette étude monocentrique, rétrospective, italienne avait pour objectif de déterminer les performances diagnostiques de l'angiommammographie pour le bilan d'extension préopératoire chez des patientes présentant un cancer du sein confirmé par biopsie. Ces performances (pour bonne modification de la prise en charge chirurgicale prévue) par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité étaient les suivantes : Se = 93%, Sp = 98%, VPP = 90% et VPN = 98%.

L'impact des résultats d'angiommammographie sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique/chirurgicale ont également été décrits.

Pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, aucune publication n'a été identifiée et retenue.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Hétérogénéité de la méthodologie des études retenues et des populations incluses,
- Absence d'études randomisées comparant directement l'angiommammographie à l'IRM,
- Absence de données sur des critères cliniquement pertinents à long terme (morbi-mortalité, survie...), mais impact potentiel suggéré via une amélioration de la détection précoce et une meilleure caractérisation des lésions permettant une prise en charge plus adaptée
- Absence de données robustes d'impact sur l'organisation des soins mais impact potentiel suggéré via une réduction du recours à l'IRM (examen plus contraignant) et la possibilité de réaliser l'examen sur un mammographe standard équipé, sans nécessité d'équipement dédié comme pour l'IRM,

- Absence de données robustes d'impact sur la qualité de vie mais impact potentiel suggéré via une réduction de l'anxiété liée à l'attente des résultats (examen plus rapide que l'IRM) et un meilleur confort pour les patientes claustrophobes.

Concernant sa tolérance, les nouvelles données à disposition ne permettent pas de remettre en cause le profil de tolérance déjà bien connu d'ULTRAVIST (iopromide) avec notamment des réactions d'hypersensibilité.

Compte tenu de ces éléments, ULTRAVIST en tant que produit de contraste pour angiommammographie 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

L'angiommammographie avec ULTRAVIST (iopromide) comme produit de contraste, présente un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) 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 cancer du sein est un cancer qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu des performances diagnostiques de l'angiommammographie avec ULTRAVIST et de son profil de tolérance déjà bien établi.
- ➔ Il s'agit d'une option diagnostique en tant que produit de contraste pour l'angiommammographie chez les patientes :
 - ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;

- le bilan d'extension locorégional ;
- l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence ;
- du besoin médical actuellement partiellement couvert ;
- de la contribution de l'angiomammographie avec ULTRAVIST à répondre à ce besoin médical compte tenu :
 - de ses performances diagnostiques mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie ;
 - d'un impact supplémentaire attendu mais non démontré, non quantifiable et avec tout de même certaines contraintes sur l'organisation des soins / le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage ;

ULTRAVIST (iopromide) 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 ULTRAVIST 300 mg et 370 mg d'iode/mL (iopromide), solution injectable, est :

- important uniquement chez les patients :
 - ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
 - ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription d'ULTRAVIST 300 mg et 370 mg d'iode/mL (iopromide), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;
- défavorable à l'inscription de l'inscription d'ULTRAVIST 300 mg et 370 mg d'iode/mL (iopromide), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données et des conclusions du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein réalisé par la HAS en 2021, et notamment des situations cliniques dans lesquelles l'intérêt de l'angiomammographie a été reconnu ;
- des performances diagnostiques de l'angiomammographie avec ULTRAVIST issues de publications de la littérature et dans les mêmes situations cliniques que celles explorées dans le rapport de 2021 ;
- du profil de tolérance déjà bien établi d'ULTRAVIST, sans nouvelles données permettant de remettre en cause ce profil de tolérance ;
- du besoin médical actuellement partiellement couvert de par l'existence d'alternatives diagnostiques ;

la Commission considère qu'ULTRAVIST 300 mg et 370 mg d'iode/mL (iopromide), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet

5.5 Population cible

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, l'incidence en 2018 a été estimée à 58 459 nouveaux cas selon l'agence Santé publique France et ses partenaires (Réseau Francim des registres des cancers, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Structures de gestion du dépistage).

Cependant selon l'indication d'utilisation de l'angiomammographie et des équipements d'imagerie actuellement disponible en France, la population cible est plus restreinte et les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible.

Selon avis d'expert, un total d'environ 11 000 examens d'angiomammographie seraient réalisés annuellement en France.

La population cible ne peut pas être estimée avec précision.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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