



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

MULTIHANCE, solution injectable

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 3474112 8)

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 3474129 6)

Flacon de 15 ml (CIP : 34009 3474135 7)

Flacon de 20 ml (CIP : 34009 3474141 8)

MULTIHANCE, solution injectable, seringue pré-remplie

Seringue pré-remplie de 10 ml (CIP : 34409 3887966 7)

Seringue pré-remplie de 15 ml (CIP : 34009 3887972 8)

Seringue pré-remplie de 20 ml (CIP : 34009 3887989 6)

Laboratoire BRACCO IMAGING FRANCE

DCI	gadobénate de diméglumine
Code ATC (2013)	V08CA08 (Produits de contraste paramagnétique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Imagerie du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans (modification de la rubrique « Posologie et mode d'administration »).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 2 juin 1988 (flacons) Date initiale (procédure décentralisée) : 31 octobre 2008 (seringues pré-remplies) Modification des AMM (imagerie du SNC chez l'enfant) : 15 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2013 V Divers V08 Produits de contraste V08C Produits de contraste pour IRM V08CA Produits de contraste paramagnétiques V08CA08 acide gadobénique
----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

02 CONTEXTE

La rubrique « Posologie et mode d'administration » de l'AMM mentionne désormais que MULTIHANCE peut être utilisé chez l'enfant de plus de 2 ans pour l'imagerie du système nerveux central alors qu'il était réservé à l'adulte auparavant.

Le laboratoire sollicite l'inscription de MULTIHANCE sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans cet usage pédiatrique.

MULTIHANCE est aussi indiqué dans l'IRM du foie et l'angiographie par résonance magnétique (ARM) mais il ne peut pas être utilisé chez l'enfant dans ces indications.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Solution injectable en flacon :

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et indiqué dans :

- IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques lorsqu'un cancer hépatique secondaire ou primitif (carcinome hépatocellulaire) est suspecté ou connu.
- IRM du cerveau et de la moelle épinière où il améliore la détection des lésions et apporte des informations diagnostiques supplémentaires comparativement à une IRM sans produit de contraste.
- Angiographie par résonance magnétique (ARM) où il améliore l'exactitude diagnostique pour la détection de la maladie vasculaire sténo-occlusive cliniquement significative lorsqu'une pathologie vasculaire des artères abdominales ou périphériques est suspectée ou connue. »

Solution injectable en seringue pré-remplie :

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) indiqué dans le cadre de:

-- l'IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques focales chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu.

- l'IRM du cerveau et de la moelle épinière car il améliore la détection des lésions et apporte des informations diagnostiques supplémentaires comparativement à une IRM sans produit de contraste. »

04 POSOLOGIE

« IRM du système nerveux central :

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 ml/kg de la solution 0,5M.

[...]

Enfants :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

L'utilisation dans l'IRM du système nerveux central n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'utilisation dans l'IRM du foie et l'ARM n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'utilisation de produits de contraste paramagnétiques en IRM permet, en cas de pathologie du cerveau ou de la moelle épinière, d'améliorer la visualisation des anomalies de structure et peut apporter des informations complémentaires sur les aires spécifiques avec signal anormal.

Le rehaussement par produit de contraste est nécessaire en IRM du système nerveux central (SNC) chez l'adulte et chez l'enfant, lorsque les atteintes du SNC sont associées à une rupture de la structure normale de la barrière hémato-méningée ou lorsque des modifications de la vascularisation locale du cerveau, de la moelle épinière et des tissus environnants doivent être évaluées. Les produits de contraste à base de gadolinium ne franchissent pas la barrière hémato-méningée intacte.

Les affections avec rupture de la barrière hémato-méningée sont moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. L'indication la plus fréquente de l'IRM avec produit de contraste en pédiatrie est l'évaluation des tumeurs du SNC. Quoique les tumeurs du SNC de l'enfant puissent différer de celles de l'adulte, en particulier en termes de type cellulaire et de localisation, le rehaussement des lésions par produit de contraste à base de gadolinium est comparable à celui de l'adulte et dépend essentiellement de la rupture de la barrière hémato-méningée.

Il existe déjà plusieurs spécialités à base de gadolinium utilisées en IRM chez l'enfant qui permettent de préciser des lésions du SNC. Le rehaussement des lésions dépend de l'intégrité de la barrière hémato-méningée. Les données fournies sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il existe d'autres produits de contraste paramagnétiques utilisés en IRM du SNC chez l'enfant (Tableau 1). L'ensemble de ces médicaments est remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités. Leur service médical rendu est important dans l'ensemble de leurs indications.

Tableau 1 : Médicaments utilisés en IRM du système nerveux central chez l'enfant

Spécialité	DCI	Laboratoire	Indications	SMR	ASMR	Date de l'avis de la CT
DOTAREM	Acide gadotérique	Guerbet	IRM pour pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis			Pas d'avis CT disponible spécifiquement dans l'indication chez l'enfant
GADOVIST	Gadobutrol	Bayer	IRM du crâne et du rachis chez l'enfant de plus de 7 ans	Important	Les données disponibles ne permettent pas de conclure à une supériorité de Gadovist par rapport aux autres sels de gadolinium ni en termes de performances diagnostiques ni en termes de tolérance. Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres sels de gadolinium utilisés dans les explorations rénales, hépatiques, rachidiennes ou cérébrales chez l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus.	19/01/2011
PROHANCE	Gadotéridol	Bracco Imaging France	IRM chez l'adulte et l'enfant des pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis	Important	Pas d'amélioration du SMR dans la stratégie de prise en charge.	02/12/1998
MAGNEVIST	Acide gado-pentétique	Bayer	IRM pour explorations cérébrales et médullaires, explorations du rachis			Pas d'avis CT disponible spécifiquement dans l'indication chez l'enfant

OMNISCAN	Gadodiamide	GE Healthcare	IRM pour pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis			Pas d'avis CT disponible spécifiquement dans l'indication chez l'enfant
----------	-------------	---------------	-----------------------------------------------------------------------	--	--	-------------------------------------------------------------------------

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études de phase III comparant MULTIHANCE versus MAGNEVIST (études B19036/036 et MH-112) et une étude non comparative (MH-110)

L'étude MH-112 est une étude qui a consisté en une relecture des images acquises chez les patients avec des lésions néoplasiques de l'étude B19036/036.

L'étude MH-110 est une étude ouverte non comparative ayant évalué l'efficacité par une comparaison intra-patient.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude B19036/036

Objectif

L'objectif de cette étude a été de comparer l'efficacité et la tolérance de MULTIHANCE à celles de MAGNEVIST chez l'enfant pour détecter et évaluer les anomalies du SNC en IRM.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique en double aveugle en groupes parallèles. L'acquisition des séquences T1SE et T2SE pré-contraste et T1SE post-contraste a été réalisée dans les 10 minutes post-injection. L'ensemble des séquences obtenues a été évalué par 2 lecteurs hors site.

Cette étude, réalisée de 1997 à 1999, n'a pas été publiée.

Critères d'inclusion

Il s'agissait de patients de 6 mois à 17 ans avec une pathologie du SNC suspectée ou connue et devant avoir une IRM avec un produit de contraste.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans l'hypothèse d'un pourcentage de patients avec une augmentation du niveau d'informations diagnostiques situé entre 30% et 75%, un total de 82 patients par groupe de produit de contraste a été estimé nécessaire, pour permettre de détecter une différence de 25% pour le pourcentage de patients avec une augmentation du niveau des informations diagnostiques en séquence IRM post-contraste, avec une puissance de 80% et un niveau de significativité de 0,05%.

Traitements

Les patients ont reçu une injection intraveineuse de MULTIHANCE (n= 160) ou de MAGNEVIST (n=162), à la même posologie (0,1 mmol/kg), administrés avec un débit déterminé par l'investigateur, variant de 10 ml/min au bolus (≥ 2 ml/ s).

Critères de jugement

Le critère principal d'efficacité a été l'augmentation du niveau d'information diagnostique fournie par les différentes séquences (pré- et post-contraste) par comparaison aux images pré-contraste seules. Ce critère a été analysé à l'aide d'une échelle comportant les 4 niveaux d'information diagnostique suivants:

- limité : pas de diagnostic possible ;
- adéquat : suffisant pour un diagnostic avec deux ou trois options ;
- bon : suffisant pour une seule option diagnostique ;
- excellent : optimal pour un diagnostic définitif.

Parmi les critères secondaires, le rehaussement des lésions et le niveau de « confiance diagnostique » (côté qualitativement : « amélioration », « pas d'amélioration », « baisse ») ont été évalués.

Résultats

Critère de jugement principal :

Lors de la comparaison de la série d'images « pré-contraste + post-contraste » avec les images pré-contraste seules, une augmentation du niveau d'informations diagnostiques a été observée chez 21% et 16% des patients après MULTIHANCE et MAGNEVIST respectivement par le lecteur 1 et chez 34% des patients des deux groupes par le lecteur 2 mais aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes MULTIHANCE et MAGNEVIST (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur le niveau d'information diagnostique (critère de jugement principal)

Relecteurs	Information diagnostique	MULTIHANCE	MAGNEVIST
Relecteur 1	Nombre de patients avec une augmentation (%)	(n=80)	(n=82)
		17 (21,3%)	13 (15,9%)
Relecteur 2	Nombre de patients avec une augmentation (%)	(n=80)	(n=82)
		27 (33,8%)	28 (34,1%)
Relecteurs 1 et 2	Nombre de patients avec une augmentation (%)	(N=160)	(N=164)
		44 (27,5%)	41 (25,0%)

Critères de jugement secondaires :

Selon les relecteurs, un rehaussement des lésions a été observé pour 32% à 34% des lésions dans le groupe MULTIHANCE et pour 36% à 44% des lésions dans le groupe MAGNEVIST.

Le produit de contraste a augmenté le niveau de confiance diagnostique chez 80% (MULTIHANCE) et 87% (MAGNEVIST) des patients pour le lecteur 1, et chez 68% (MULTIHANCE) et 70% (MAGNEVIST) des patients pour le lecteur 2.

Aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les 2 groupes sur ces critères.

Conclusion

Cette étude en double aveugle en groupes parallèles a comparé l'efficacité et la tolérance de MULTIHANCE et MAGNEVIST chez 175 enfants devant avoir une exploration par IRM du SNC.

Cette étude montre que les produits utilisés permettent un rehaussement du signal mais aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 produits concernant le niveau d'information diagnostique (critère de jugement principal).

Les conséquences en termes de changement éventuel de diagnostic ne sont pas connues.

7.1.2 Etude MH-112¹

Objectif

L'objectif de cette étude a été de comparer l'efficacité et la tolérance de MULTIHANCE à celles de MAGNEVIST chez l'enfant avec une ou plusieurs lésions tumorales cérébrales ou médullaires.

Méthodologie

Il s'agit d'une nouvelle lecture en aveugle des images des patients avec lésion(s) tumorale(s) cérébrale(s) ou médullaire(s) inclus dans l'étude B19036/036.

L'inclusion des sujets a eu lieu de 1997 à 1999, et la relecture des images a été effectuée en aveugle en 2003.

Cette étude a inclus 63 enfants (29 dans le groupe MULTIHANCE et 34 dans le groupe MAGNEVIST) participant à l'étude B19036/036, avec un diagnostic final de lésion néoplasique.

Critères de jugement principaux

Cette étude a évalué l'efficacité de MULTIHANCE et MAGNEVIST selon les modifications au plan lésionnel sur 3 critères principaux qualitatifs:

- Délimitation du contour des lésions,
- Visualisation de la morphologie interne des lésions,
- Rehaussement des lésions.

L'évaluation qualitative des images a été réalisée par un relecteur hors site pour chaque lésion, jusqu'à un maximum de 8 lésions, selon une échelle à 5 niveaux : 0 (pas de visualisation) à 4 (visualisation excellente).

Critères de jugement secondaires

Parmi les critères secondaires les ratios « visualisation de lésion/bruit de fond », « contraste de la lésion/bruit de fond » ont été évalués.

Résultats

Critères de jugement principaux :

Les résultats de cette étude sont présentés pour chacun des critères dans le tableau 2.

Tableau 2 – Résultats des modifications diagnostiques des lésions (critères de jugement principaux)

Pré-contraste vs pré-contraste + post-contraste	Délimitation contour lésion		Visualisation morphologie interne des lésions		Rehaussement des lésions	
	MULTIHANCE	MAGNEVIST	MULTIHANCE	MAGNEVIST	MULTIHANCE	MAGNEVIST
Nb de Lésions	(N= 33)	(N= 42)	(N= 33)	(N= 42)	(N= 33)	(N= 42)
Pré-contraste ±DS	2,0 ±1,1	2,6 ±0,7	2,1 ±1,1	2,7 ±0,6	2,1 ±1,1	2,7 ±0,6
Pré + Post-contraste ±DS	3,3 ±0,7	3,1 ±0,9	3,2 ±0,8	3,3 ±0,8	3,4 ±0,6	3,2 ±0,8
Changement ±DS	1,2 ±1,2	0,5 ±0,9	1,2 ±1,0	0,6 ±0,8	1,4 ±1,2	0,5 ±0,9
Différence MULTIHANCE-MAGNEVIST	0,74		0,53		0,86	
p	p= 0,002		p= 0,012		p <0,001	

DS = déviation standard

Sur les critères secondaires, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitement.

¹ Colosimo C et al. Comparison of gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) with gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) for enhanced MR imaging of brain and spine tumours in children. *Pediatr Radiol.* 2005;35:501-10.

Conclusion

Les résultats sur les 3 critères principaux sont en faveur de MULTIHANCE par rapport à MAGNEVIST. Cependant cette étude a comporté des faiblesses méthodologiques :

- plusieurs critères de jugement principaux ;
- un diagnostic de lésion tumorale cérébrale ou vasculaire déjà établi ;
- l'absence de calcul de nombre de sujets nécessaires ;
- des critères d'évaluation portant uniquement sur la qualité d'imagerie et non sur le diagnostic et le changement d'attitude thérapeutique.

Aucune conclusion claire ne peut donc être formulée sur la base de cette étude.

7.1.3 Etude MH-110

Objectif

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de MULTIHANCE chez l'enfant, pour détecter et évaluer les anomalies du SNC en IRM.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III ouverte non contrôlée destinée à comparer l'IRM pré- et post-contraste réalisée avec 0,1 mmol/kg de MULTIHANCE. Seules des comparaisons intra-individuelles ont été réalisées.

Cette étude, réalisée de 1997 à 1999, n'a pas été publiée.

L'acquisition des séquences T1SE, T2SE et Flair pré-contraste et T1SE post-contraste ont été réalisées dans les 3 à 10 minutes après l'injection. L'ensemble des séquences obtenues a été évalué par 3 lecteurs hors site.

Critères d'inclusion

Il s'agissait de patients âgés de 2 à 17 ans avec une pathologie tumorale cérébrale ou médullaire suspectée ou connue devant avoir une IRM avec un produit de contraste.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans l'hypothèse d'une différence moyenne de 0,4 à 0,6 points (sur une échelle de 0 à 4) entre les images «pré-contraste» et «pré- et post-contraste», pour la moyenne du score des 3 critères principaux, un risque alpha de 0,05%, il a été calculé que 70 patients évaluable conduisaient à une puissance de 85%. Sur la base de 20% de patients non évaluables (sorties d'essai, patients sans lésions, images non disponibles), un total de 88 patients a été estimé nécessaire.

Traitements

Les patients (n=92) ont reçu une injection intraveineuse de MULTIHANCE (0,1 mmol/kg) à un débit ≤ 2 ml/s.

Critères principaux de jugement

Cette étude a comporté les 3 critères principaux suivants :

- visualisation du contour de la lésion selon une échelle à 5 niveaux (0=pas de visualisation à 4=visualisation excellente),
- visualisation de la morphologie interne de la lésion selon une échelle à 5 niveaux (allant de 0=pas de visualisation à 4=visualisation excellente),
- niveau de rehaussement de la lésion selon une échelle à 5 niveaux (allant de 0=pas de rehaussement à 4=rehaussement excellent),

Résultats

Les résultats de cette étude sont présentés pour chacun des critères principaux dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats des 3 critères de jugement principaux

		Relecteur 1	Relecteur 2	Relecteur 3
Délimitation contour lésion	Pré-contraste \pm DS	1,7 \pm 1,16	1,9 \pm 1,15	1,7 \pm 1,19
	Pré + post-contraste \pm DS	3,0 \pm 1,20	3,1 \pm 1,11	2,4 \pm 1,12
	Changement \pm DS P	1,3 \pm 1,46 <0,0001	1,2 \pm 1,45 <0,0001	0,7 \pm 1,42 <0,0001
Visualisation morphologie interne lésion	Pré-contraste \pm DS	1,9 \pm 1,18	2,1 \pm 1,17	1,4 \pm 1,06
	Pré + post-contraste \pm DS	3,2 \pm 1,19	3,2 \pm 1,13	2,0 \pm 1,23
	Changement \pm DS P	1,3 \pm 1,56 <0,0001	1,1 \pm 1,49 <0,0001	0,6 \pm 1,20 <0,0001
Niveau de rehaussement lésion	Pré-contraste \pm DS	1,8 \pm 1,16	2,0 \pm 1,20	1,4 \pm 0,96
	Pré + post-contraste \pm DS	3,0 \pm 1,19	3,2 \pm 1,12	2,2 \pm 1,41
	Changement \pm DS p	1,2 \pm 1,57 <0,0001	1,2 \pm 1,49 <0,0001	0,8 \pm 1,54 <0,0001

DS = déviation standard

Les comparaisons pour chaque relecteur ont montré une amélioration de la délimitation du contour de la lésion, de sa morphologie et du niveau de rehaussement entre les groupes « pré et post-contraste » par rapport au groupe « pré-contraste ».

Compte tenu de l'absence d'un critère principal unique, de l'absence d'un groupe comparateur et de l'évaluation réalisée sur la seule qualité des images, les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution.

07.2 Tolérance

Données des études cliniques

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

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

Données de pharmacovigilance

Depuis la commercialisation de MULTIHANCE, selon le RCP, des effets indésirables ont été observés chez moins de 0,1% des patients. Les plus fréquents ont été : nausées, vomissements, réactions au point d'injection et réactions plus ou moins sévères hypersensibilité comprenant : choc anaphylactique, réactions anaphylactoïdes, angiooedème, spasme laryngé et éruption cutanée.

Des réactions au point d'injection, consécutives à une extravasation du produit de contraste, entraînant localement une douleur ou une sensation de brûlure, voire une tuméfaction ou un décollement cutané, ont été rapportées.

Conclusion sur la tolérance

Les données de pharmacovigilance montrent que la fréquence et la nature des événements indésirables sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant. Il s'agit principalement de nausées, vomissements et de réactions au point d'injection. Des réactions d'hypersensibilité qui peuvent être graves ont été rapportées.

07.3 Résumé & discussion

L'efficacité de MULTIHANCE repose sur les résultats de 3 études de phase III.

L'étude B19036/036, comparant MULTIHANCE à MAGNEVIST chez des enfants avec une pathologie suspectée ou connues du système nerveux central (SNC), n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de patients en termes de niveau d'informations diagnostiques.

L'étude MH110 a été une relecture des images des patients ayant une lésion tumorale du SNC et ayant été inclus dans l'étude B19036/036. Dans cette population aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence MAGNEVIST et MULTIHANCE sur le même critère de niveau d'informations diagnostiques.

L'étude MH-112 qui montre une amélioration des images obtenues avec MULTIHANCE mais ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de faiblesses méthodologiques (absence de groupe contrôle, plusieurs critères principaux).

Ces études n'avaient pas pour objectif de démontrer qu'une éventuelle meilleure performance technique avait une influence sur la performance diagnostique (en termes de sensibilité, de spécificité, et de valeurs prédictives positive et négative) et sur la décision thérapeutique, ces critères étant les seuls cliniquement pertinents.

La tolérance semble du même ordre chez l'adulte et chez l'enfant. Les effets indésirables sont principalement des nausées, vomissements et des réactions au point d'injection. Des réactions d'hypersensibilité qui peuvent être graves ont été rapportées chez l'enfant et l'adulte.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{2,3,4}

Les produits de contraste paramagnétiques permettent le renforcement du contraste de l'image de certains tissus. L'utilisation de ces produits améliore généralement la reconnaissance des structures anatomiques vasculaires par une meilleure qualité de l'image et pourrait permettre de préciser le diagnostic.

Bien que les pathologies avec rupture de la barrière hémato-méningée soient moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, l'administration de produit de contraste en IRM permet d'améliorer la qualité des images de diverses pathologies chez l'enfant telles que les tumeurs primitives et secondaires, les infections, les phacomatoses et les malformations vasculaires. De plus, l'analyse du rehaussement par le produit de contraste est utile pour le diagnostic des lésions ischémiques ou anoxo-ischémiques, ainsi que pour les atteintes de la substance blanche.

² ANAES, Guide de bon usage des examens d'imagerie médicale 2005

³ Couanet D., Adamsbaum C. Imagerie des tumeurs cérébrales de l'enfant J Radiol. 2006; 87:732-747

⁴ Paldino M.J. et al. Imaging tumors of the pediatric central nervous system Radiol Clin N Am. 2011; 589-616

L'évaluation des tumeurs du SNC correspond à l'indication la plus fréquente des procédures d'IRM réalisées chez l'enfant. Bien que les tumeurs chez l'enfant puissent différer, en termes de pathologie, type cellulaire et localisation, par rapport à celles de l'adulte, le rehaussement des lésions est similaire à celui des tumeurs de l'adulte et dépend de la rupture de l'intégrité de la barrière hémato-méningée.

De la même manière que chez l'adulte, les produits de contraste à base de gadolinium permettent de confirmer ou d'exclure des anomalies de la barrière hémato-méningée ou de la vascularisation, celles-ci ne pouvant être visualisées lors de séquences réalisées sans produit de contraste.

Dans le contexte des pathologies du SNC chez l'enfant, la réalisation d'une IRM cérébrale, sans puis avec injection de produit de contraste à base de gadolinium est susceptible de :

- confirmer ou exclure une ou des lésion(s),
- localiser la lésion,
- préciser ses caractéristiques,
- apporter des arguments pour le diagnostic,
- diagnostiquer certaines complications (hémorragie, hydrocéphalie),
- apprécier l'impact du traitement sur la lésion (réponse, stabilité ou progression),
- détecter une éventuelle progression ou récurrence infraclinique précoce.

Toutefois, il n'y a pas d'étude disponible ayant évalué l'impact de l'amélioration de la performance diagnostique apportée par les produits de contraste à base de gadolinium tel que MULTIHANCE, en IRM du SNC chez l'enfant, sur les paramètres tels que la mortalité, la morbidité, le handicap et la qualité de vie.

Comme les autres produits de contraste à base de gadolinium utilisés en IRM du SNC de l'enfant, MULTIHANCE est un produit de première intention lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection n'est connu qu'au terme de l'exploration cérébrale ou rachidienne.
- ▶ MULTIHANCE est à visée diagnostique. Il peut être utilisé pour améliorer le contraste en IRM pour augmenter la détection des lésions du SNC ou de la moelle épinière chez l'enfant.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'indication de l'AMM est important.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques.
- ▶ MULTIHANCE est un médicament de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'absence de critère permettant d'évaluer l'impact en termes de morbidité de MULTIHANCE et compte tenu de la disponibilité d'autres produits de contraste en imagerie par résonance magnétique, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

**En conséquence, la Commission considère que :
Le service médical rendu par MULTIHANCE est important en IRM du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en IRM du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à une supériorité de MULTIHANCE par rapport aux autres sels de gadolinium en termes de performances diagnostiques en IRM du SNC chez l'enfant.

En conséquence, MULTIHANCE n'apporte pas d'amélioration du service (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres produits indiqués en IRM du SNC chez les enfants de plus de 2 ans.

09.3 Population cible

Aucune donnée ne permet d'évaluer correctement les affections dont le diagnostic initial fait l'objet d'une exploration par IRM avec injection de produit de contraste.

Dans la mesure où l'exploration par IRM du SNC avec MULTIHANCE est destinée au diagnostic de pathologies variées (tumeurs primitives ou secondaires, inflammations, infections, phacomatoses, malformations vasculaires, lésions ischémiques, atteintes de la substance blanche), il n'est pas possible d'estimer la population pédiatrique susceptible d'avoir un examen IRM du SNC.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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