



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 septembre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 16 novembre 2007 (JO du 16 novembre 2007).

GADOVIST 1 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1, seringue préremplie en verre de 7.5 ml (CIP : 370 142-4)

B/1, seringue préremplie en verre de 15 ml (CIP : 360 803-8)

Examen conjoint des spécialités :

GADOVIST 1 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1, seringue préremplie en verre de 5 ml (CIP : 370 141-8)

B/1, seringue préremplie en verre de 10 ml (CIP : 360 802-1)

Laboratoire BAYER SANTE

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| gadobutrol | 604,72 mg (ou 1 mmol) |
| Équivalent à gadolinium | 157,25 mg de gadolinium |

Code ATC : V08CA09 (produit de contraste paramagnétique)
Liste I

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 12 février 2003

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Gadovist est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus, pour le :

- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.
- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.
- Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM). »

Posologie : Cf RCP

Données de prescription :

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité issues de 3 publications :

- Une étude réalisée par BAYER SANTE en Italie (étude SENTINEL)¹ sur 166 patients dont l'objectif principal était de comparer qualitativement le rehaussement des contrastes des tumeurs cérébrales entre le gadobutrol 1,0M et le gadotérate de méglumine 0,5M en acquisitions pré et post contraste chez des patients avec des tumeurs cérébrales malignes intra-axiales ou extra-axiales connues. Il s'agissait d'une étude randomisée, en simple aveugle, avec évaluation des clichés à l'aveugle et conçue sous forme d'une comparaison intra-individuelle croisée. Concernant le critère principal d'évaluation « préférence globale du lecteur », le gadobutrol a été significativement supérieur au gadotérate de méglumine (analyse per protocole : 31,8% vs. 12,1%, p=0,0004).
- Une étude de non-infériorité réalisée au Japon² sur 175 patients qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 0,1 ou 0,2 mmol/kg de gadobutrol versus 1,0M à 0,2 mmol/kg de gadoteridol 0,5M dans l'IRM des métastases cérébrales. Il s'agissait d'une étude en simple aveugle, randomisée, contrôlée en cross-over avec une comparaison intra-individuelle des performances diagnostiques. Concernant le critère principal, la non-infériorité entre chacune des 2 doses de gadobutrol et le gadotéridol a été montrée.
- Une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, réalisée en Allemagne³ sur 74 patients dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du gadobutrol 1,0M à celle du gadobenate de dimeglumine 0,5M dans l'angiographie par résonance magnétique des membres inférieurs. L'analyse des critères d'évaluation (intensité du signal, rapport signal/bruit et rapport contraste/bruit) a montré des résultats comparables entre les 2 groupes.

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

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 27 Février 2007 au 26 Février 2011 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 5 865 200 années-traitement pour cette période. Au total, au cours de cette période, 1 171 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 397 graves. A noter que 10 cas ont été fatals dont 4 n'ont pas permis d'établir de lien avec la prise de gadobutrol. Les raisons des décès ont été des chocs anaphylactiques (3 cas), une hémorragie gastro-intestinale (1 cas) et l'aggravation de pathologie sous-jacente (1 cas) ou de facteurs de risque (1 cas).

Concernant la fibrose néphrogénique systémique (FNS), 5 cas ont été rapportés entre le 27 Février 2010 et le 26 Février 2011 dont 4 pour lesquels un lien formel avec le gadobutrol n'a pas été établi. Pour rappel, l'Afssaps a diffusé en décembre 2009, un point d'information

¹ Anzalone N, Scarabino T, Venturi C, et al. "Cerebral neoplastic enhancing lesions: Multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0M) and gadoteratemeglumine (0.5M) at 0.1mmolGd/kg body weight in a clinical setting." Eur J Radiol. 2011, doi : 10.1016/j.ejrad.2011.07.005

² Katakami N, Inaba Y, Sugata S, et al. "Magnetic resonance evaluation of brain metastases from systemic malignancies with two doses of gadobutrol 1.0 m compared with gadoteridol: a multicenter, phase II/III study in patients with known or suspected brain metastases." InvestRadiol. 2011;46:411-418

³ Achenbach M, Figiel JH, Burbelko M, Heverhagen JT. "Prospective comparison of image quality and diagnostic accuracy of 0.5 molar gadobenatedimeglumine and 1.0 molar gadobutrol in contrast-enhanced run-off magnetic resonance angiography of the lower extremities." J MagnReson Imaging 2010;32:1166-1171

reprenant les recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques de FNS avec les produits de contraste à base de sels de gadolinium.⁴

Ainsi, pour l'ensemble des produits de contraste à base de sels de gadolinium, le CHMP :

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

Pour les produits de contraste à base de sel de gadolinium présentant un risque faible de FNS (GADOVIST, MULTIHANCE, PROHANCE et DOTAREM) :

- administration de la plus faible dose possible chez les patients insuffisants rénaux sévères, chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés et chez les enfants
- ré-administration espacée d'au moins 7 jours.

GADOVIST 1 mmol/ml fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risque comportant un plan de minimisation du risque en ce qui concerne la traçabilité et les effets à long terme.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur l'imagerie par résonance magnétique⁵ et ses modalités de réalisation ont également été prises en compte.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 23 septembre 2009.

Réévaluation du service médical rendu :

Les explorations radiologiques du crâne, du rachis, du foie du rein et des vaisseaux sont utilisées dans des pathologies diverses dont le caractère de gravité des affections est défini en fonction des résultats de l'exploration.

GADOVIST 1 mmol/ml est un médicament à visée diagnostique dans le rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique pour le crâne, le rachis, les lésions du foie ou du rein et l'angiographie par résonance magnétique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives diagnostiques dans toutes les indications de l'AMM (DOTAREM, MAGNEVIST, MULTIHANCE, OMNISCAN, PROHANCE).

Le service médical rendu par GADOVIST 1 mmol/ml **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

⁴Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques de fibrose néphrogénique systémique liée à l'administration de produits de contraste à base de sels de gadolinium - Point d'information, 02/12/2009.

⁵ Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Haute Autorité de santé, 2005.