



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

acide gadotérique

ARTIREM 0,0025 mmol/mL, solution injectable

B/1 seringue pré-remplie en verre de 20 ml (CIP : 34009 359 913 8-6)

Laboratoire GUERBET FRANCE

Code ATC	V08CA02 (produit de contraste paramagnétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Artirem ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste. Arthrographie en imagerie par résonance magnétique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 31/07/2002 Dernier rectificatif d'AMM du 19 décembre 2017 suite à la réévaluation par le PRAC de tous les produits de contraste à base de gadolinium : <ul style="list-style-type: none">– En rubrique 4.1 Indications thérapeutiques « ARTIREM ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que de diagnostic ne peut être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste ».– En rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration « la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	V Divers V08 Produits de contraste V08C Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique V08CA Produits de contraste paramagnétiques V08CA02 acide gadotérique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/04/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 février 2014, la Commission a considéré que le SMR de ARTIREM était important dans l'indication de son AMM.

En mars 2016, une réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium a été démarrée au niveau européen suite à la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, dont le cerveau. Le PRAC, sur la base de données de la littérature en mars 2017, et le CHMP en juillet 2017, ont confirmé l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les produits de contraste de structure linéaire qu'avec les macrocycliques. Le PRAC rappelle que les données de stabilité ont montré que de par leur structure, les produits linéaires sont davantage susceptibles de relarguer du gadolinium et la fraction libre de gadolinium peut ensuite s'accumuler dans différents tissus humains. Aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence et aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit. Cependant, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus. Dans ce contexte, l'EMA a recommandé de :

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

Pour les produits macrocycliques, GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique) et ARTIREM (acide gadotérique), des restrictions d'utilisation à la plus petite

dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mise en place^{1,2,3}.

Les recommandations du PRAC ont été actées par la Commission Européenne en Novembre 2017 (Décision CE du 23 novembre 2017).

Les spécialités GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique) et MULTIHANCE (acide gadobénique) ont fait l'objet d'une réévaluation commune le 25 juillet 2018⁴.

ARTIREM (acide gadotérique), gadolinium de structure macrocyclique étant utilisé par voie intra-articulaire avec une concentration en gadolinium environ 200 fois plus faible que pour les produits en intra-veineux, il avait été considéré que l'impact sur la tolérance de ce produit était moindre, et qu'ARTIREM ferait l'objet d'un avis de renouvellement d'inscription à part.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Artirem ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste. Arthrographie en imagerie par résonance magnétique. »

03.2 Posologie

« La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée.

La dose recommandée dépend du territoire à explorer et de la taille de l'articulation :

Articulation	Volume recommandé
Epaule	5 à 25 mL
Hanche	5 à 25 mL
Coude	4 à 10 mL
Genou	20 à 40 mL
Poignet	3 à 9 mL
Cheville	4 à 19 mL

L'imagerie est optimale dans les 45 minutes environ après l'injection. »

¹ EMA. EMA's final opinion confirms restriction on use of linear gadolinium agents in body scans. Procedure N° EMA/625317/2017.

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

² Final PRAC assessment report following the re-examination procedure. 06 July 2017. Procedure N° EMA/PRAC/411650/2017. Referral under article 31 of Directive 2001/83/EC

³ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus : suspensions des AMM de l'acide gabopentétique et du du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues. Janvier 2018

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

⁴ Cf. Avis de la Transparence du 25 juillet pour chacune des 4 spécialités et Avis de réévaluation global.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 4 études dans son dossier de renouvellement :

- 3 études ont déjà été analysés lors du renouvellement d'inscription du 5 février 2014^{5,6,7},
- une nouvelle étude d'efficacité prospective, en ouvert, non-randomisé, a comparé les performances diagnostiques dans les lésions des ménisques et du cartilage de l'IRM conventionnelle par rapport à l'arthro-IRM avec ARTIREM⁸. Les résultats de cette étude ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2010 au 30/04/2015).

► En mars 2016, une réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium a été démarrée au niveau européen suite à la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, dont le cerveau. Le PRAC, sur la base de données de la littérature en mars 2017, et le CHMP en juillet 2017, ont confirmé l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les produits de contraste de structure linéaire qu'avec les macrocycliques. Le PRAC rappelle que les données de stabilité ont montré que de par leur structure, les produits linéaires sont davantage susceptibles de relarguer du gadolinium et la fraction libre de gadolinium peut ensuite s'accumuler dans différents tissus humains. Aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence et aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit. Cependant, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus. Dans ce contexte, l'EMA a recommandé de :

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

Pour les produits macrocycliques, GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique) et ARTIREM (acide gadotérique), des restrictions d'utilisation à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mise en place^{9,10,11}.

Les recommandations du PRAC ont été actées par la Commission Européenne en Novembre 2017 (Décision CE du 23 novembre 2017).

⁵ Pozzi G, Stradiotti P, et al. Femoro-acetabular impingement: can indirect MR arthrography be considered a valid method to detect endoarticular damage? A preliminary study. *Hip Int* 2009; 19:386-91.

⁶ Omoumi P, Bafort AC, et al. Evaluation of rotator cuff tendon tears: comparison of multidetector CT arthrography and 1.5-T MR arthrography. *Radiology* 2012; 264:812-22.

⁷ Rutten MJ, Collins JM et al. Glenohumeral joint injection: a comparative study of ultrasound and fluoroscopically guided techniques before MR arthrography. *Eur radiol* 2009; 19:722-30.

⁸ Mathieu L, Bouchard A et al. Knee MR-arthrography in assessment of meniscal and chondral lesions. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009; 95:40-7.

⁹ EMA. EMA's final opinion confirms restriction on use of linear gadolinium agents in body scans. Procedure N° EMA/625317/2017.

¹⁰ Final PRAC assessment report following the re-examination procedure. 06 July 2017. Procedure N° EMA/PRAC/411650/2017. Referral under article 31 of Directive 2001/83/EC

¹¹ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus : suspensions des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues. Janvier 2018

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

ARTIREM (acide gadotérique), gadolinium de structure macrocyclique étant utilisé par voie intra-articulaire avec une concentration en gadolinium environ 200 fois plus faible que pour les produits en intra-veineux, il a été considéré que l'impact sur la tolérance de ce produit est moindre.

- ▶ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :
 - En rubrique 4.1 Indications thérapeutiques « ARTIREM ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que de diagnostic ne peut être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste ».
 - En rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration « la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée ».

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel été 2018), ARTIREM n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 février 2014, la place de ARTIREM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 février 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.
- ▶ Cette spécialité est à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité diagnostique/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives dans l'arthrographie avec injection intra-articulaire de produits de contraste à base de gadolinium.
- ▶ Cette spécialité est un médicament utilisé dans un examen de deuxième intention, après la radiographie et l'échographie.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARTIREM reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.