

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **GADOVIST** (gadobutrol), produit de contraste paramagnétique

 **Intérêt clinique important dans l'angiographie et l'imagerie par résonance magnétique dans ses indications diagnostiques chez l'enfant de 0 à 2 ans et progrès thérapeutique mineure dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

### L'essentiel

- ▶ GADOVIST a désormais l'AMM en pédiatrie chez l'enfant < 2 ans dans les mêmes indications que celles déjà existantes chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte. Il 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.
- ▶ L'évaluation repose essentiellement sur une étude portant sur les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant de moins de 2 ans par rapport à l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte.
- ▶ Des risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau ont été identifiés par le PRAC, davantage pour les produits linéaires que pour les produits macrocycliques (dont fait partie GADOVIST). L'enfant est donc susceptible d'être davantage à ce risque exposé que l'adulte ; il convient donc de prendre ce risque en compte tenu de la répétition possible des examens.

### Indications préexistantes\*

GADOVIST avait déjà une AMM chez l'adulte et chez l'enfant de 2 ans et plus pour le rehaussement du contraste en IRM des territoires crâniens et rachidiens, du foie ou des reins, des pathologies du corps entier, et en l'angiographie par résonance magnétique. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.

### Stratégie thérapeutique

- Par rapport aux techniques d'imageries irradiantes, l'IRM est davantage recommandée dans le suivi des enfants pour éviter l'exposition répétée aux rayonnements ionisants et le risque de cancer associé.
- Les explorations utilisant ces produits sont réalisées selon le « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale » qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.
- Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits de contraste uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée.
- Les produits de contraste permettent l'obtention d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et de données fonctionnelles avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (phase tardive spécifique à MULTIHANCE).
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

GADOVIST est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention au même titre que DOTAREM et PROHANCE dans leurs indications communes.

\* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

## Données cliniques

- L'évaluation de l'extension d'indication chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans repose sur une étude pharmacocinétique réalisée chez 44 enfants par rapport à ceux chez les 2-17 ans, les performances diagnostiques étant des critères secondaires exploratoires. Des différences pharmacocinétiques ont été observées sur l'AUC avec une élimination du gadobutrol chez l'enfant de 0 à 2 mois plus longue et une exposition systémique plus importante que chez les enfants plus âgés (de 2 mois à 17 ans). Cependant entre l'AUC chez les enfants âgés de 0 à 2 mois et chez l'adulte, les concentrations sont considérées comme bioéquivalentes (IC 95 % = [0,89 ; 1,12]).
- Une autre étude, observationnelle, chez 60 patients de moins de 2 ans, suggère que le diagnostic établi avec l'IRM avec administration de gadobutrol était concordant avec le diagnostic final et qu'un rehaussement de contraste de l'image a été obtenu dans les indications pour lesquelles l'IRM avec produit de contraste est recommandé.
- L'accumulation de gadolinium dans les tissus a été évaluée pour l'ensemble des produits de contraste à base de gadolinium. A ce jour, aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été identifiée, mais les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives). L'enfant est susceptible d'être davantage exposé que l'adulte aux produits de contraste à base de gadolinium étant donné le risque cumulatif en fonction de la répétition des examens avec produit de contraste et de l'espérance de vie de l'enfant. Les données de tolérance chez les enfants de moins de 2 ans sont limitées. Dans la mesure où la fonction rénale est non-mature chez les enfants de 0 à 2 mois, l'élimination du gadobutrol dans cette tranche d'âge est donc plus longue et l'exposition systémique plus importante que chez les autres enfants. De plus, la barrière hémato-encéphalique est non mature, le risque d'accumulation de gadolinium dans les tissus, notamment le cerveau, est d'autant plus probable dans cette population.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par GADOVIST est important.
- GADOVIST apporte une amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR IV, mineure) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 juillet 2018 (CT-16222) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »