

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium administrés par voie intraveineuse du 25 juillet 2018

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

Spécialités concernées par ce rapport d'évaluation :

DOTAREM (*acide gadotérique*)

GADOVIST (*gadobutrol*)

MULTIHANCE (*acide gadobénique*)

PROHANCE (*gadotéridol*)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la HAS Renouvellement de l'inscription (sauf PROHANCE)*
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.51232-2)
Indications concernées	<p>Mentions applicables pour les 4 spécialités :</p> <p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. »</p> <p>« [Le produit de contraste à base de gadolinium] 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. »</p> <p>DOTAREM :</p> <p>« Imagerie par résonance magnétique pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pathologies cérébrales et médullaires, • pathologies du rachis, • et autres pathologies du corps entier (dont angiographie). » <p>GADOVIST :</p> <p>« GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et chez l'enfant de 2 ans et plus pour le :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. • Rehaussement du contraste en 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). • GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier. <p>Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques. »</p> <p>MULTIHANCE :</p> <p>« MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes. »</p> <p>PROHANCE :</p> <p>« Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pathologies cérébrale et médullaire, • pathologie du rachis, • pathologies du corps entier. »

* Renouvellement d'inscription pour DOTAREM, GADOVIST, MULTIHANCE. Pour PROHANCE le dernier Renouvellement d'inscription date de 2015 est le prochain est prévu en 2020.

Table des matières

01	Informations administratives et réglementaires.....	5
02	Contexte et objet de la réévaluation	7
02.1	Historique et contexte de la réévaluation	7
02.2	Périmètre de la réévaluation	8
02.3	Rappel des précédentes évaluations	8
2.3.1	DOTAREM.....	9
2.3.2	GADOVIST	9
2.3.3	MULTIHANCE	9
2.3.4	PROHANCE	10
02.4	Informations sur le médicament au niveau international.....	11
03	Comparateurs cliniquement pertinents	13
03.1	Médicaments	13
03.2	Comparateurs non médicamenteux	14
04	Methodologie de selection et de presentation des etudes	15
05	Données d'efficacité et de performance diagnostique	16
05.1	Données fournies par médicaments.....	16
5.1.1	DOTAREM.....	16
5.1.2	GADOVIST	17
5.1.3	MULTIHANCE	17
5.1.4	PROHANCE	18
05.2	Données d'efficacité diagnostique par indication.....	18
5.2.1	Examen neurologique et imagerie du SNC	18
5.2.2	Angiographie (ARM)	19
5.2.3	Imagerie du sein	23
5.2.4	Imagerie du foie.....	25
06	Données cliniques de tolérance.....	26
06.1	PRAC	27
06.2	Etudes fournies par les laboratoires.....	27
6.2.1	DOTAREM.....	27
6.2.2	GADOVIST	28
6.2.3	MULTIHANCE	30
6.2.4	PROHANCE	31
06.3	Données d'exposition chez la femme enceinte	32
06.4	Données réglementaires.....	32
6.4.1	Actions et décisions réglementaires.....	32
6.4.2	PSUR	33
6.4.3	PGR.....	33
6.4.4	RCP.....	35

07	Données d'utilisation	35
08	Résumé & discussion.....	36
08.1	Efficacité	37
8.1.1	Dans l'imagerie du système nerveux central.....	37
8.1.2	Dans l'angiographie	37
8.1.3	Dans l'imagerie du sein.....	38
8.1.4	Dans l'imagerie du foie	38
8.1.5	Conclusion pour l'efficacité	38
08.2	Tolérance.....	38
08.3	Discussion	40
09	Place dans la stratégie thérapeutique.....	40
010	Conclusions de la Commission.....	41
	Annexe A	42

1 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

2 Tous les produits de contrastes à base de gadolinium font l'objet d'un PGR (cf. 6.4.3.).

3
4

Spécialité (DCI)	Date d'AMM (procédure)	Indication AMM	Conditions de prescription	Code ATC	
DOTAREM (acide gadotérique)	08/03/1989 : Flacons (procédure nationale) 13/02/1995 : Seringues pré-remplies (procédure nationale)	«Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Dotarem 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. Imagerie par résonance magnétique pour : <ul style="list-style-type: none"> • pathologies cérébrales et médullaires, • pathologies du rachis, • et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).» 	Liste I	V V08 V08C V08CA V08CA02	Divers Produits de contraste Produits de contraste pour IRM Produits de contraste paramagnétique Acide gadotérique
GADOVIST (gadobutrol)	27/11/2000 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs portant sur des extensions d'indications : <ul style="list-style-type: none"> • 29/03/2004 : ARM. • 16/07/2007 : IRM foie et rein. • 05/11/2009 : Toutes indications chez l'enfant et l'adolescent de plus de 7 ans. • 05/09/ 2012 : Toutes indications chez les 2-6 ans. • 18/01/2013 : IRM des pathologies du corps entier • 27/10/2016 : Indication chez l'enfant de moins de 2 ans. Cette indication sera évaluée par la Commission dans un avis distinct de cette réévaluation. 	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme), pour le : <ul style="list-style-type: none"> • Rehaussement du contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. • Rehaussement du contraste en 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). GADOVIST peut également être utilisé pour l'Imagerie par Résonance Magnétique des pathologies du corps entier. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques. GADOVIST 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.	Liste I	V V08 V08C V08CA V08CA09	Divers Produits de contraste Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique Produits de contraste paramagnétique Gadobutrol

<p>MULTIHANCE (acide gadobénique)</p>	<p>02 Juin 1998 : MULTIHANCE flacons (Procédure de reconnaissance mutuelle) 31 Octobre 2008 : MULTIHANCE seringues pré-remplies (Procédure décentralisée)</p> <p>Septembre 2016 : Extension d'indication chez l'enfant à partir de 2 ans. Cette indication sera évaluée par la Commission dans un avis distinct de cette réévaluation.</p> <p>15 janvier 2018 : Suspension des indications de l'IRM du SNC, du cerveau, de la moelle épinière, du sein, de l'ARM et du corps entier. Seule l'indication dans le foie est maintenue. (suite aux conclusions du PRAC de juillet 2017 portant sur le risque d'accumulation de gadolinium).</p>	<p>Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 2 ans). MULTIHANCE 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, et quand une imagerie en phase tardive est requise.</p>	<p>Liste I</p>	<p>V V08 V08C V08CA V08CA02</p>	<p>Divers Produits de contraste Produits de contraste pour IRM Produits de contraste paramagnétique Acide gadobénique</p>
<p>PROHANCE (gadotéridol)</p>	<p>Flacons : 15/12/1994 (procédure nationale) Seringues pré-remplies: 16/04/1999 (procédure nationale)</p>	<p>Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pathologies cérébrale et médullaire, • pathologie du rachis, • pathologies du corps entier. <p>ProHance 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.</p>	<p>Liste I</p>	<p>V V08 V08C V08CA V08CA04</p>	<p>Divers Produits de contraste Produits de contraste pour IRM Produits de contraste paramagnétique Gadotéridol</p>

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

02.1 Historique et contexte de la réévaluation

Les produits de contraste à base de gadolinium (PDCG) sont des médicaments à visée diagnostique, utilisés pour obtenir un rehaussement de contraste en imagerie. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse en imagerie par résonance magnétique (IRM) et dans l'angiographie par résonance magnétique (ARM), ou administrés par voie intra articulaire dans l'arthrographie par résonance magnétique.

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet d'obtenir des images anatomiques en deux ou trois dimensions. L'IRM anatomique permet notamment de mettre en évidence des tumeurs ou des malformations grâce à la visualisation de la structure anatomique d'un organe.

L'IRM permet aussi d'effectuer de l'imagerie fonctionnelle, afin d'étudier la fonction ou l'activité d'un organe. Elle peut être réalisée avec ou sans injection de produit de contraste et constitue un outil de diagnostic, d'aide à la décision ou d'aide au suivi thérapeutique.

L'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium permet d'améliorer la visualisation des anomalies structurales ou fonctionnelles.

Les explorations radiologiques concernées sont réalisées selon le « Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale »¹.

Historiquement, six PDCG étaient commercialisés en France : OMNISCAN (gadodiamide), MAGNEVIST (acide gadopentétique), MULTIHANCE (acide gadobénique), GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol) et DOTAREM (acide gadotérique). Ces médicaments se distinguent notamment par leur caractéristiques structurales : structure linéaire et structure macrocyclique.

En 2009, à la suite des données internationales de pharmacovigilance suggérant une association entre une exposition aux PDCG et la survenue de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez des patients en insuffisance rénale, des recommandations par niveaux de risque ont été émises par l'EMA. Trois niveaux de risque ont été identifiés en fonction de caractéristiques structurales des médicaments^{2,3} :

- risque élevé (structure linéaire) : OMNISCAN (gadodiamide), MAGNEVIST (acide gadopentétique),
- risque modéré (structure linéaire) : MULTIHANCE (acide gadobénique),
- risque faible (structure macrocyclique) : GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique).

Des modifications de l'AMM ont été apportées selon le niveau de risque de FNS, notamment des contre-indications (surtout ceux à risque élevé) ou des précautions d'emplois (pour ceux à risque faible) chez l'insuffisant rénal sévère et le transplanté hépatique.

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^{4,5,6}.

Les recommandations du PRAC ont été actées par la Commission Européenne en Novembre 2017 (Décision CE du 23 novembre 2017). Les modifications d'AMM apportées par l'ANSM en date du 15 janvier 2018 sont présentées dans le Tableau 1 ci-après.

Tableau 1: Etat des lieux du statut des AMM des PDCG au 15 janvier 2018

Produit	Type de structure (formulation)	Statut de l'AMM* au 15 janvier 2018
ARTIREM (acide gadotérique)	Macrocyclique (intra-articulaire)	maintenue
DOTAREM (acide gadotérique) et produit générique (Clariscan)	macrocyclique (I.V.)	maintenue
GADOVIST (gadobutrol)	macrocyclique (I.V.)	maintenue
MAGNEVIST (acide gadopentétique) **	linéaire (intra-articulaire)	abrogée pour raisons commerciales**
MAGNEVIST (acide gadopentétique)	linéaire (I.V.)	suspendue
MULTIHANCE (acide gadobénique)	linéaire (I.V.)	limitée à l'imagerie du foie
OMNISCAN (gadodiamide)	linéaire (I.V.)	suspendue
PROHANCE (gadotéridol)	macrocyclique (I.V.)	maintenue

* Pour les produits dont les AMM ont été maintenues, les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) ont été actualisés (cf chapitre 6.4.4).

** Produit en arrêt de commercialisation en France depuis décembre 2016 et AMM abrogée le 29 décembre 2017.

La Commission de la transparence de la HAS s'est donc autosaisie, selon l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, pour réévaluer le SMR, l'ASMR et la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium.

02.2 Périmètre de la réévaluation

Le champ de cette réévaluation du SMR et de l'ASMR des spécialités à base de gadolinium ne porte que sur les spécialités dont l'AMM est maintenue, comprenant :

- GADOVIST (gadobutrol), DOTAREM (acide gadotérique) et PROHANCE (gadotéridol) pour les gadolinium de structure macrocyclique,
- MULTIHANCE (acide gadobénique) uniquement dans l'imagerie du foie, gadolinium de structure linéaire.

ARTIREM (acide gadotérique), gadolinium de structure macrocyclique utilisé par voie intra-articulaire avec une concentration en gadolinium faible (environ 200 fois plus faible que pour les produits en intra-veineux) induisant un moindre impact sur la tolérance fera l'objet d'un avis de renouvellement d'inscription à part.

Les demandes d'extension d'indications en pédiatrie pour GADOVIST et MULTIHANCE sont en cours d'évaluation par la Commission et feront l'objet d'avis distincts.

02.3 Rappel des précédentes évaluations

Un résumé des principales évaluations est présenté dans cette section. Le détail des précédents Avis de la Commission est présenté en Annexe.

2.3.1 DOTAREM

SMR : Le SMR attribué à DOTAREM est important depuis sa première inscription en avril 1989.

ASMR : Lors de son évaluation initiale il n'y avait pas d'ASMR attribué à DOTAREM. Au moment de la réévaluation du 18/12/2013, DOTAREM a obtenu une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport aux produits de contraste à base de gadolinium exposant à un risque élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) ou modéré (MULTIHANCE) de fibrose néphrogénique systémique, selon la classification de l'EMA¹.

Indications chez l'adulte et l'enfant :

Initiale et jusque 1997	Indications ajoutées / modifiées
Imagerie par résonance magnétique nucléaire: - pathologies encéphalique et rachidienne : tumeurs cérébrales, tumeurs du rachis et des enveloppes, hernies discales, pathologie infectieuse, - pathologie abdominale : tumeurs hépatiques primitives et secondaires, - pathologies ostéo-articulaire : tumeurs osseuses et des parties molles, pathologie synoviale.	En 1997, modification du libellé: Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires, - pathologie du rachis, - autres pathologies du corps entier. En 2000, précision du libellé : Précision sur les pathologies du corps entier (dont angiographie)

2.3.2 GADOVIST

SMR : Le SMR attribué à GADOVIST est important depuis sa première inscription en novembre 2006.

ASMR : L'ASMR de GADOVIST a toujours été V (pas d'amélioration du service médical rendu).

Indications :

Initiale (2006)	Indications ajoutées / modifiées
- Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. - Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) en angiographie.	Ajout en 2008 : « 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 » Ajout en 2011 de l'indication en pédiatrie : « Gadovist est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus [...] » Ajout en 2013 : - l'indication en pédiatrie : « GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, et chez l'enfant de 2 ans et plus » - l'indication corps entier : « GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier . Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques. »

Le laboratoire a fait une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivité de l'extension des indications « **chez l'enfant de de tout âge (y compris le nouveau-né à terme)** ». Cette demande fera l'objet d'un avis distinct par la commission de Transparence.

2.3.3 MULTIHANCE

Seules les données de SMR et d'ASMR dans l'IRM du foie sont présentées, étant donné que l'AMM a été suspendu le 15 janvier 2018 dans les autres indications.

SMR : Dans l'indication de l'IRM du foie, le SMR attribué à MULTIHANCE est important depuis sa première inscription en mars 1999.

ASMR : MULTIHANCE a toujours eu une ASMR V dans le foie (pas d'amélioration du service médical rendu).

Indications :

Initiale en 1999	Indications ajoutées / modifiées
<p>Produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie, pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu.</p>	<p>Ajout en 2001 : « MULTIHANCE est également indiqué pour 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. »</p> <p>Ajout en 2009 : « 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. »</p> <p>Ajout en septembre 2013 : « Imagerie du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans »</p> <p>Ajout en novembre 2014 : « IRM du sein, pour la détection des lésions malignes chez les patients pour lesquels un cancer du sein est connu ou suspecté, sur la base des résultats disponibles de mammographie ou d'échographie. »</p> <p>Ajout en septembre 2016 dans le cadre d'un enregistrement européen par reconnaissance mutuelle : « IRM du corps entier chez l'adulte et l'enfant (de plus de 2 ans), incluant la région de la tête et du cou, la région thoracique (incluant le cœur et le sein), l'abdomen (foie et pancréas, tractus gastro-intestinal), l'espace rétropéritonéal (rein, surrénales), le pelvis (prostate, vessie et utérus) et le système musculo-squelettique, pour lesquels il facilite l'identification des structures anormales ou des lésions, et aide à la différenciation des tissus normaux et pathologiques ».</p>

Le laboratoire a fait une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivité de l'extension d'indication dans le foie « **chez l'enfant de plus de 2 ans** ». Cette demande fera l'objet d'un avis distinct par la commission de Transparence.

2.3.4 PROHANCE

SMR : Le SMR attribué à PROHANCE a toujours été important depuis sa première inscription en décembre 1996.

ASMR : PROHANCE a toujours eu une ASMR V (pas d'amélioration du service médical rendu).

Indications :

Initiale et jusque 1998	Indications ajoutées / modifiées
<p>Imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire chez l'adulte et l'enfant : pathologies cérébrale et médullaire, pathologie du rachis.</p>	<p>En 1998 : Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pathologies cérébrale et médullaire ; - pathologie du rachis ; - pathologies du corps entier.

02.4 Informations sur le médicament au niveau international

► DOTAREM

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui. Remboursé depuis 2004	Non applicable
Angleterre	Oui. Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale	
Autriche	Oui. Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale depuis 1997	
Belgique	Oui	Fait l'objet d'une prise en charge : a) pour les patients hospitalisés, toutes ses indications (RCP) sont remboursées et son prix est inclus dans le budget médicaments remboursés de l'hôpital. b) pour les patients ambulants (viennent passer l'examen puis quittent l'hôpital), le remboursement est limité à certaines indications
Bulgarie	Non commercialisé	
Chypre	Remboursé	Non applicable
Danemark	Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale	Non applicable
Espagne	Remboursé depuis 1998	Non applicable
Estonie	Non commercialisé	
Finlande	Prise en charge dans les hôpitaux et auprès des radiologues	Non applicable
Grèce	Remboursé	Non applicable
Hongrie	Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale	Non applicable
Irlande	Prise en charge dans les hôpitaux et auprès des radiologues	Non applicable
Italie	Remboursé	Non applicable
Lettonie	Non commercialisé	
Lituanie	Non commercialisé	
Norvège	Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale	Non applicable
Pays-Bas	Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale	Non applicable
Pologne	Non commercialisé	
Portugal	Prise en charge dans les hôpitaux et centres d'imagerie médicale	Non applicable
République Tchèque	Remboursé depuis 2004	Non applicable
Roumanie	Prise en charge dans les hôpitaux et auprès des radiologues	Non applicable
Slovaquie	Remboursé	Non applicable
Slovénie	Remboursé	Non applicable
Suède	Pris en charge par le système de santé	Non applicable
Suisse	Remboursé depuis 1994 (flacons) et 2005 (seringues)	Non applicable

► GADOVIST

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	Oui - octobre 2009	Toutes les indications autorisées
Royaume-Uni	Oui - juillet 2002	Toutes les indications autorisées
Allemagne	Oui - juin 2002	Toutes les indications autorisées
Espagne	Oui	Toutes les indications autorisées. Produit hospitalier

► MULTIHANCE

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s)

		Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui - Janvier 1987 100% (hôpital et ville)	Toutes indications
Autriche	Oui 100% à l'hôpital, 50% en ville	Toutes indications
Belgique	Oui - 01/02/2001	Toutes indications – Remboursement INAMI 100% pour les patients hospitalisés (25% variables selon prix produit + 75% en forfait) – Patients externes : co-paiement pour 25% du prix hospitalier
Danemark	Non – Inclus dans le budget régional de la santé	Non applicable
Espagne	Non - 14/01/2013	Alternatives existantes
Finlande	Non – Inclus dans le budget départemental de la santé	Non applicable
Grèce	Oui – 75%	Toutes indications
Hongrie	Oui	Toutes indications
Irlande	Non – Inclus dans le budget régional de la santé	Non applicable
Italie	Non – produit hospitalier	Non applicable
Norvège	Non – Inclus dans le budget régional de la santé	Non applicable
Pays-Bas	Oui - 06/07/1998	Toutes indications - Forfait
Pologne	Non	Non applicable – La procédure d'IRM est remboursée, le produit de contraste pouvant être inclus.
Portugal	Non	-
République Tchèque	Oui	Toutes indications
Roumanie	Non	Non applicable
Royaume-Uni	Non – Inclus dans le budget départemental de la santé	Non applicable
Slovénie	Non – inclus dans le coût de l'examen	Non applicable
Suède	Non – Inclus dans le budget régional de la santé	Non applicable

D PROHANCE

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui – avril 1988	Toutes indications
Autriche	Oui (inconnue) 100% à l'hôpital, 50% en ville	Toutes indications
Belgique	Oui – 01/09/2000	Toutes indications – Remboursement INAMI 100% pour les patients hospitalisés (25% variables selon prix produit + 75% en forfait) – Patients externes : co-paiement pour 25% du prix hospitalier
Danemark	Non	Inclus dans le budget régional de la santé
Espagne	Non	Produit à usage hospitalier
Finlande	Non	Inclus dans le budget départemental de la santé
Irlande	Non	Inclus dans le budget régional de la santé
Italie	Non – produit hospitalier	Non applicable
Norvège	Non	Inclus dans le budget régional de la santé
Pays-Bas	Oui – 02/02/1994	Toutes indications – forfait
Pologne	Non	Non applicable – La procédure d'IRM est remboursée, le produit de contraste pouvant être inclus.
Portugal	Non	Non applicable
République Tchèque	Oui (2000)	Toutes indications
Royaume-Uni	Non	Inclus dans le budget départemental de la santé
République slovaque	Oui (2000)	Toutes indications
Suède	Non	Inclus dans le budget régional de la santé

1 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

2 03.1 Médicaments

3 Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments utilisés lorsque le diagnostic est nécessaire et qu'il ne peut pas être obtenu par
4 imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.
5

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DOTAREM (acide gadotérique) Guerbet France	Imagerie par résonance magnétique pour : · pathologies cérébrales et médullaires, · pathologies du rachis, · et autres pathologies du corps entier (dont angiographie).	Réévaluation 18/12/2013	Important	ASMR IV en termes de tolérance par rapport aux produits de contraste à base de gadolinium exposant à un risque élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) ou modéré (MULTIHANCE) de fibrose néphrogénique systémique, selon la classification de l'agence européenne du médicament.	Oui
GADOVIST (gadobutrol) Bayer Healthcare SAS	GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, et chez l'enfant de 2 ans et plus pour le : · Rehaussement du contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. · Rehaussement du contraste en 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). GADOVIST peut également être utilisé pour l'IRM des pathologies du corps entier. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.	Renouvellement d'inscription 05/09/2012	Important chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.	V	oui
PROHANCE (gadotériol) BRACCO Imaging France	Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'adulte et l'enfant : · pathologies cérébrale et médullaire, · pathologie du rachis, · pathologies du corps entier.	Réévaluation et renouvellement d'inscription 18/02/2015	Important	PROHANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GADOVIST en termes d'efficacité et de tolérance.	oui
MULTIHANCE (acide gadobénique) BRACCO Imaging France	MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie pour la détection des lésions hépatiques lorsqu'un cancer hépatique secondaire ou primitif (carcinome hépatocellulaire) est suspecté ou connu.	Renouvellement d'inscription 14/03/2012	Important chez l'adulte	ASMR V dans le foie chez l'adulte.	oui

6

1 DOTAGITA (acide gadotérique) est indiqué dans le rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique pour améliorer la visualisation
2 et la délimitation des lésions du cerveau, de la colonne vertébrale et des tissus voisins, les autres pathologies du corps entier dont lésions du foie, du
3 rein, du pancréas, du bassin, des poumons, du cœur, du sein et de l'appareil locomoteur et dans les lésions ou sténoses des artères non coronaires
4 (angio-IRM). Il n'a jamais été évalué par la commission de la Transparence et il n'est pas commercialisé.
5

6 **03.2** Comparateurs non médicamenteux

7 Le recours à un produit de contraste est nécessaire lorsque l'imagerie sans produit de contraste n'a pas permis d'établir un diagnostic, ou lorsqu'un
8 doute persiste. Par conséquent les autres techniques d'imageries sans produit de contraste (IRM, scanner, échographie¹), ne sont pas considérés
9 comme des comparateurs.
10

11 **► Conclusion**

12 **Dans l'imagerie du foie**

13 **Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**
14

15 **En angiographie**

16 **Les comparateurs cités dans le tableau sont DOTAREM et GADOVIST.**
17

18 **Dans l'imagerie cérébrale, médullaire, du rachis et du corps entier**

19 **Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, sauf MULTIHANCE.**
20

04 METHODOLOGIE DE SELECTION ET DE PRESENTATION DES ETUDES

Les laboratoires BAYER HEALTHCARE, BRACCO IMAGING France et GUERBET FRANCE, ont été sollicités dans le but de fournir à la Commission de Transparence l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR et de l'ASMR des produits de contraste à base de gadolinium (PDCG).

► Méthodologie de sélection des études :

N'ont pas été incluses :

- Les études non réalisées chez l'homme (dont les études in vitro, et les études chez l'animal).
- Les études qui utilisent comme comparateurs une spécialité qui n'a plus l'AMM depuis le 15 janvier 2018 ou les études ayant inclus des patients ayant reçu plusieurs PDCG dont certains n'ont plus l'AMM. Il s'agit des spécialités OMNISCAN (gadodiamide), OPTIMARK (gadoversetamide), MAGNEVIST (acide gadopentétique) administrés par voie I.V.
- Les études dans une indication n'ayant plus l'AMM (pour MULTIHANCE, indication restreinte au foie depuis le 15 janvier 2018).
- Les études ayant évalué un PDCG, sans précision sur la molécule reçue.
- Les études référencées dans les précédentes réévaluations ou renouvellements d'inscription ainsi que les données d'efficacité de date antérieures aux derniers renouvellements d'inscription ou réévaluation de chaque spécialité.
- Les données portant sur la population pédiatrique de 2 à 18 ans pour MULTIHANCE, et sur la population des 0-2 ans pour GADOVIST. Ces données seront évaluées dans des avis dédiés à ces extensions d'indications.

Par ailleurs, concernant la tolérance, les études ayant été référencées par le PRAC (spécifique à la FNS ou l'accumulation dans le cerveau et les autres tissus) ou dont la date de parution est antérieure à l'analyse du PRAC ne seront pas détaillées, seule la conclusion du PRAC le sera, le PRAC ayant fait une revue exhaustive de la littérature⁵.

► Modalité de présentation des données

Dans la description des études, les noms de marques des médicaments seront exceptionnellement utilisés afin d'éviter tout risque de confusion entre les molécules (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Correspondance entre les noms de marque et les DCI des PDCG

Nom de marque (Français)	DCI (Dénomination commune internationale)
GADOVIST	gadobutrol
DOTAREM	acide gadotérique
MULTIHANCE	acide gadobénique
PROHANCE	gadotéridol
PRIMOVIIST	acide gadoxétique
MAGNEVIST	acide gadopentétique
OPTIMARK	gadoversétamide
OMNISCAN	gadodiamide

Lorsqu'une étude compare plusieurs médicaments concernés par cette réévaluation, l'étude ne sera présentée qu'une seule fois dans l'ordre d'apparition des études (ordre alphabétique).

Les études dont l'objectif porte clairement sur la tolérance ne seront présentées que dans la partie tolérance.

05 DONNEES D'EFFICACITE ET DE PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE

05.1 Données fournies par médicaments

5.1.1 DOTAREM

Le laboratoire a déposé 32 études d'efficacité publiées, issues de la littérature et 1 rapport d'étude observationnelle non publié.

► Etudes retenues (6 études dans 3 indications)

– IRM du SNC

- Sans objet

– Angiographie (2 études)

- une étude randomisée, comparative DOTAREM versus GADOVIST, interventionnelle, visant à comparer la qualité d'image en statique et en dynamique (Kramer et al⁷),
- une étude rétrospective, comparative DOTAREM versus GADOVIST, visant à déterminer et à comparer la qualité de l'image obtenue (Hansmann et al⁸).

– IRM du sein (3 études)

- deux études randomisées, intra-individuelles, en croisées comparant DOTAREM versus GADOVIST visant à comparer la caractérisation des lésions (Renz et al⁹) et l'intensité de rehaussement relatif du signal de l'imagerie dynamique (Fallenberg et al¹⁰),
- une étude observationnelle MAMMA-MRT visant à déterminer la tolérance et l'efficacité diagnostique de DOTAREM (DGD-55-006).

– IRM du foie (1 étude)

- une étude rétrospective, monocentrique, inter-individuelle, comparative DOTAREM versus GADOVIST, en aveugle, sur la qualité de l'image obtenue (Budjan et al¹¹).

► Etudes non retenues (27 études)

- 16 études, déjà soumises lors du renouvellement d'inscription précédent et de la réévaluation de DOTAREM^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27} (cf Avis du 18 décembre 2013),
- 7 études pour lesquelles le comparateur est un produit de contraste qui n'a plus d'AMM^{28,29,30,31,32,33,34,35},
- trois études publiées anciennes : un abstract de 1992 dans la population pédiatrique³⁶, une étude de 1990 dans le cadre d'une enquête multicentrique en Europe³⁷, une étude randomisée, DOTAREM versus GADOVIST de Szucs-Farkas et al 2008³⁸).

► Etudes supplémentaires rapportées dans les dossiers d'autres médicaments réévalués (2 études dans 2 indications)

– IRM du SNC (1 étude)

- une étude randomisée, multicentrique, prospective, intra-individuelle comparant l'IRM cérébral de GADOVIST par rapport à DOTAREM dans la sclérose en plaque en termes d'évaluation globale du rehaussement de lésions (Saake M et al³⁹).

– Angiographie (1 étude)

- une étude randomisée, monocentrique, prospective où le patient est son propre témoin ayant pour objectif de comparer les caractéristiques quantitatives et qualitatives de rehaussement du contraste dans l'angiographie par résonance magnétique (ARM) avec GADOVIST par rapport à DOTAREM dans l'angiographie cervicale et intracranienne chez des patients atteints de maladie cérébro-vasculaire (MCV) (Hoelter P et al⁴¹).

Au total, 9 études d'efficacité sont retenues pour DOTAREM : 1 dans l'IRM du SNC, 3 en angiographie, 3 dans l'IRM du sein, et 1 dans l'IRM du foie.

5.1.2 GADOVIST

Le laboratoire a déposé 7 études d'efficacité publiées, et 1 rapport d'étude non publié.

▸ Etudes d'efficacité retenues : 6 études dans 3 indications

– IRM du SNC (2 études)

- une étude randomisée, de phase III, en croisé, multicentrique, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de GADOVIST par rapport à PROHANCE et par rapport à un IRM sans produit de contraste en termes de paramètres visuels de l'image et nombre de lésions (Gutierrez et al⁶⁶).
- une étude comparant GADOVIST versus DOTAREM, déjà décrite dans le chapitre 5.1.1 concernant DOTAREM³⁹.

– Angiographie (3 études)

- une étude multicentrique, mono-bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance, avec 3 lecteurs indépendants en aveugle. L'objectif était de comparer l'efficacité de l'ARM rehaussée par GADOVIST à l'ARM non rehaussée, chez des patients avec une maladie vasculaire des troncs supra-aortiques suspectée ou connue (étude PH-38001).
- une étude multicentrique, prospective, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'angiographie par résonance magnétique (ARM) rehaussée au GADOVIST par rapport à l'ARM par temps de vol 2D (utilisant l'angiographie par tomodynamométrie - ATDM) (Fabrega-Foster KE et al⁴⁰).
- une étude comparant GADOVIST versus DOTAREM, déjà décrite dans le chapitre 5.1.1 concernant DOTAREM⁴¹.

– IRM du sein (1 étude)

- une étude reprenant les résultats de deux études (GEMMA1 et GEMMA2) prospectives, internationales, multicentriques, en aveugle, dans le cancer du sein évaluant la sensibilité et la spécificité de GADOVIST (Sardanelli F et al⁴²).

– IRM du foie (1 étude)

- Sans objet

▸ Etudes non retenues

- une étude dont le comparateur n'a plus l'AMM (Seidl Z et al⁴³).
- une étude de pharmacocinétique en pédiatrie (0-2 ans). Cette étude sera évaluée dans un avis dédié pour cette extension d'indication.

A noter également les études présentées dans le chapitre 5.1.1 concernant DOTAREM et ayant comparé DOTAREM à GADOVIST :

- 2 en angiographie^{7,8},
- une dans le sein¹⁰,
- une dans le foie¹¹.

Au total, 10 études d'efficacité sont retenues pour GADOVIST : 2 dans l'IRM du SNC, 5 en angiographie, 2 dans l'IRM du sein, 1 dans l'IRM du foie.

5.1.3 MULTIHANCE

Le laboratoire a déposé 21 études d'efficacité publiées, et une méta-analyse non publiée.

▸ Etude d'efficacité retenue : 1 étude dans 1 indication

Une méta-analyse⁴⁴ de 2015 visait à caractériser les performances de MULTIHANCE sur la détection des lésions. Cette méta-analyse regroupait des données pour le corps entier, et comprenait en particulier 24 études dans l'indication du foie

▸ Etudes non retenues

douze études portant sur des indications n'ayant plus l'AMM pour MULTIHANCE^{43,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56}

- une étude versus un comparateur n'ayant plus l'AMM⁵⁷.
- une étude en pédiatrie dans le foie⁵⁸. Cette étude sera prise en compte dans l'instruction du dossier d'extension d'indication de cette spécialité.
 - sept études publiées anciennes^{59,60,61,62,63,64,65}.

5.1.4 PROHANCE

Le laboratoire a déposé une étude d'efficacité publiée dans l'IRM du SNC comparant GADOVIST par rapport à PROHANCE. Cette étude est présentée dans le chapitre 5.1.2 concernant GADOVIST⁶⁶.

05.2 Données d'efficacité diagnostique par indication

5.2.1 Examen neurologique et imagerie du SNC

Deux études sont présentées dans l'imagerie du SNC, l'une comparant DOTAREM et GADOVIST³⁹, l'autre comparant GADOVIST et PROHANCE⁶⁶.

▸ Etudes comparant DOTAREM et GADOVIST

Etude de Saake et al³⁹

L'étude multicentrique, randomisée, prospective, intra-individuelle, avec évaluateurs en aveugle, a comparé GADOVIST versus DOTAREM dans l'IRM cérébrale chez des patients ayant une sclérose en plaque. Le critère de jugement principal était l'évaluation globale du rehaussement de lésions, évaluée par 2 neuroradiologues en comparant les images pré-contraste et post-contraste pour un même PDCG, puis en comparant les scores obtenus entre les 2 PDCG. Les autres critères évalués ont été des paramètres quantitatifs sur le nombre et l'intensité du signal des lésions rehaussées et des paramètres qualitatifs sur des préférences subjectives entre les 2 PDCG. Il n'est pas rapporté le calcul du nombre de patients nécessaire dans la publication mais d'après les auteurs, l'étude disposait de suffisamment de puissance pour l'analyse sur le critère principal évaluation globale du rehaussement de contraste et les autres analyses étaient descriptives. Pour chaque examen d'IRM (3 Tesla), 4 images étaient réalisées à 0 min, 3 min, 6 min, 9 min. Les patients ont reçu une dose de 0,1 mmol/kg de chaque PDCG, DOTAREM et GADOVIST, successivement dans un ordre déterminé par randomisation et en respectant un délai de 12 heures à 4 jours entre chaque imagerie.

Au total, 74 patients ont été inclus.

L'évaluation de l'appréciation globale du rehaussement de contraste des lésions n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes DOTAREM et GADOVIST (valeurs absolues non disponibles, présentées sous forme de graphique).

Les autres données sont descriptives et suggèrent que :

- le nombre de lésions rehaussées a augmenté au fil du temps pour les 2 produits de contraste sans différence entre les groupes,
- l'intensité du signal des lésions a été plus élevée pour GADOVIST à 3 min, 6 min et 9 min par rapport à DOTAREM.

▸ Etudes comparant GADOVIST et PROHANCE

Etude de Gutierrez et al⁶⁶

L'étude de phase III en croisée, multicentrique, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de GADOVIST par rapport à PROHANCE dans la détection de lésion tumorale cérébrale. L'objectif principal de l'étude était la démonstration de la supériorité de l'utilisation de GADOVIST par rapport à l'absence d'utilisation de produit de contraste sur des paramètres visuels de l'image (degré de contraste observé sur la lésion, délimitation du contour de la lésion, morphologie interne de la lésion) et la démonstration de la non-infériorité sur le nombre de lésions détectées par rapport à l'absence d'utilisation de produit de contraste. La démonstration de la non-infériorité de GADOVIST par rapport à PROHANCE sur les 4 critères d'évaluation (les 3 paramètres visuels et le nombre de lésions détectées) figurait aussi parmi l'objectif principal. Parmi

les objectifs secondaires, la spécificité, sensibilité et la précision du diagnostic ont été explorés avec une marge de non-infériorité à 10 %. Les performances étaient établies pour la majorité des lecteurs, avec nécessité d'un accord d'au moins 2 des 3 lecteurs.

Le nombre de patients nécessaire était de 231 patients pour obtenir une puissance de 80% et démontrer la non-infériorité du groupe traité par GADOVIST par rapport à celui traité par PROHANCE. Le seuil de non-infériorité a été fixé a priori à -0,35 (considéré par le laboratoire comme acceptable, basé sur les données de phase II dans l'imagerie du SNC, mais sans argumentation robuste).

A noter qu'il n'y avait pas de répartition du risque α malgré la multiplicité de critères de jugements principaux.

Les patients ont reçu une dose de 0,1 mmol/kg de chaque PDCG successivement dans un ordre déterminé par randomisation et en respectant un délai d'un jour minimum entre chaque imagerie (IRM 1,5 Tesla).

Au total, 402 patients ont été inclus. La supériorité de GADOVIST par rapport à l'absence d'utilisation de produit de contraste lors d'examen IRM a été démontrée concernant les trois premiers critères de jugement d'efficacité. La non-infériorité de l'utilisation du GADOVIST par rapport à l'utilisation du PROHANCE a été démontrée pour les trois premiers critères de jugement d'efficacité (degré de contraste observé sur la lésion, délimitation du contour de la lésion, morphologie interne de la lésion) mais pas pour le nombre total de lésions. L'étude est donc négative, étant donné que pour l'un des co-critères de jugement principaux, le nombre total de lésions, le seuil de significativité statistique n'a pas été atteint.

Il n'y avait pas d'analyse statistique prévue pour les critères secondaires. Les données exploratoires ont suggéré une qualité d'image plus satisfaisante sur les images des IRM avec GADOVIST que sur celles issues d'IRM avec PROHANCE. Les données de performance des 2 spécialités sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Données exploratoires de performance des examens en fonction des PDCG (population n = 336)

	GADOVIST	PROHANCE
Sensibilité (n = 93)	66,7 %	60,2 %
Spécificité (n = 199)	97,5 %	97,5 %
Précision (n = 292)	87,7 %	85,6 %

5.2.2 Angiographie (ARM)

Au total, 5 études sont présentées dans cette indication, 3 comparant DOTAREM et GADOVIST^{7,8,41}, et 2 comparant GADOVIST à l'ARM sans produit de contraste⁴⁰.

▸ Etudes comparant DOTAREM et GADOVIST

Etude de Kramer et al⁷

L'étude interventionnelle, canadienne, monocentrique, réalisée chez 20 volontaires sains avait pour objectif d'effectuer une comparaison intra individuelle de la qualité d'image en statique (image fixe à un instant T) et en dynamique (suivi dans le temps pour une imagerie du mouvement des flux) d'une angiographie supra-aortique de 3 produits de contraste à base de gadolinium administrés successivement dans un ordre déterminé par randomisation et en respectant un délai de 48 heures à 30 jours entre chaque imagerie (IRM 3 Tesla): gadobutrol 1,0 M (GADOVIST), acide gadobénique 0,5 M (MULTIHANCE)* et acide gadotérique 0,5 M (DOTAREM).

Au total, 20 volontaires sains âgés de 29 ans en moyenne ont été inclus. La quantité de produit de contraste administré était de 0,1 mmol/kg réparti en 0,03 mmol/kg pour l'imagerie dynamique et 0,07 mmol/kg pour l'imagerie statique.

* MULTIHANCE n'ayant plus l'AMM dans l'angiographie, les données comparatives versus MULTIHANCE ne sont pas présentées.

En angiographie statique l'image obtenue avec GADOVIST a été jugée supérieure à celle obtenue avec DOTAREM (image avec GADOVIST considéré par 2 observateurs en aveugle comme étant de qualité supérieure dans 17/20 cas, de qualité égale dans 2/20 cas, de qualité inférieure dans 1/20 cas ; $p < 0,005$).

Des données quantitatives sur le rapport signal/bruit (SNR : signal to noise ratio) et le rapport contraste/bruit (CNR : contraste to noise ratio) ont été collectées en suivi statique et en dynamique, à la fois au niveau proximal de l'artère carotide interne et de la partie distale de l'artère, à la base du crâne. Plus les ratios SNR et CNR sont élevés, plus l'image est lisible et exploitable. Les valeurs de SNR et CNR entre les groupes était comparé avec un test de Kruskal-Wallis, en bilatéral, considéré significatif lorsque $p < 0,05$.

En angiographie statique :

- au niveau proximal de l'artère carotide interne le rapport signal/bruit était plus important pour GADOVIST (SNR = 87,4) par rapport à DOTAREM (SNR = 44,9), $p < 0,05$,
- au niveau distal il n'y avait pas de différence statistiquement significative (SNR = 81,7 pour GADOVIST, SNR = 52 pour DOTAREM).
- Le rapport contraste/bruit était également plus important pour GADOVIST (CNR = 71,1) que pour DOTAREM (CNR = 30,5) ($p = 0,03$).

En angiographie dynamique :

- au niveau proximal le rapport signal/bruit était plus important pour GADOVIST (SNR = 76,73) que pour DOTAREM (SNR = 43,99) ($p < 0,05$) de même au niveau distal (SNR = 117,77 pour GADOVIST, SNR = 71,22 pour DOTAREM) ($p < 0,05$).
- Le rapport contraste/bruit en angiographie dynamique n'est pas présenté.

Les paramètres hémodynamiques, notamment pression artérielle et rythme cardiaque ont été suivis sans montrer de différence avant ou après avoir reçu les PDCG.

La netteté des images des vaisseaux n'a pas été différente entre les PDCG.

En conclusion, ces données suggèrent que GADOVIST 1,0 M permet d'obtenir une meilleure image que DOTAREM 0,5 M.

Etude de Hansmann et al⁸

L'étude observationnelle, en Allemagne, monocentrique, rétrospective, chez 100 patients (50 dans chaque groupe âgés de 64 ans en moyenne) ayant une artériopathie des membres inférieurs (de stade II à IV^{*}) avait pour objectif de comparer gadobutrol 1,0 M (GADOVIST) (dilué de moitié dans une solution saline, pour être à la même concentration que DOTAREM) à l'acide gadotérique 0,5 M (DOTAREM) sur le rehaussement de signal et la qualité des images d'angiographie (technologie TWIST : time-resolved MRA with interleaved stochastic trajectories, 3 Tesla) au niveau des jambes. La quantité de produit de contraste administrée était de 0,03 mmol/kg. Les mêmes critères de jugement que l'étude de Kramer et al⁷ ont été utilisés : qualité de l'image, CNR et SNR.

L'hypothèse formulée par les auteurs était la supériorité de GADOVIST par rapport à DOTAREM en termes de qualité d'image étant donné la meilleure relaxivité de GADOVIST ($5 \text{ L.mmol}^{-1}.\text{s}^{-1}$) par rapport à DOTAREM ($3,5 \text{ L.mmol}^{-1}.\text{s}^{-1}$)[†].

Le choix d'administrer GADOVIST ou DOTAREM était fait au cas par cas selon le contexte clinique du patient (notamment la fonction rénale et le(s) produit(s) de contraste(s) utilisé(s) dans les précédents examens). Les valeurs de SNR et CNR entre les groupes était comparé avec un test de Student, bilatéral, considéré significatif lorsque $p < 0,05$.

Deux évaluateurs, en aveugle, ont déterminés sur une échelle de 1 à 4 la qualité des images (1 étant la moins bonne qualité et 4 la meilleure qualité) sur 4 segments de la jambe (tronc tibio-péronier, artère tibiale antérieure, artère tibiale postérieure et artère fibulaire). A noter qu'aucune donnée pour le tronc tibio-péronier n'a été présentée. Un total de 96 zones a été évalué. Le choix de la zone pour mesure le CNR et SNR a été déterminée par un observateur, en aveugle. Les valeurs de SNR et CNR sont résumés dans le Tableau 4 ci-dessous.

* Stade II : artériopathie symptomatique dite faible, avec périmètre de marche > 200m, ou fort si < 200m ; Stade III : artériopathie dite sévère avec douleur de décubitus ; Stade IV : en cas de nécrose, ulcère, gangrène

† Relaxivité déterminée à 37°C dans le plasma avec un appareil d'imagerie magnétique de 3 Tesla.

Tableau 4: Valeurs de SNR et CNR moyenne

	Artère tibiale antérieure		Artère tibiale postérieure		Artère fibulaire	
SNR moyenne						
GADOVIST	96,4 ± 64,5	P <0,0001	92,9 ± 58,9	P<0,0001	83,0 ± 46,7	P<0,0001
DOTAREM	45,3 ± 16,4		41,2 ± 13,8		37,6 ± 13,8	
CNR moyenne						
GADOVIST	37,6 ± 26,0	P <0,0001	37,1 ± 26,8	P <0,0001	30,1 ± 20,1	P <0,0001
DOTAREM	18,6 ± 16,4		16,9 ± 9,2		14,9 ± 8,0	

Concernant la qualité de l'image, seuls les scores médians attribués (médiane de 4 pour les 3 zones) sont présentés dans l'étude. Une différence en faveur de gadobutrol a été observée au niveau de l'artère fibulaire ($p < 0,05$ pour les 2 observateurs), et il n'y avait pas de différence pour les 2 autres localisations.

Les auteurs concluent que bien que GADOVIST ait un meilleur SNR et CNR par rapport à DOTAREM, cela n'a globalement pas induit une meilleure qualité d'image.

Etude de Hoelter P et al⁴¹

L'étude monocentrique, randomisée, prospective où le patient est son propre témoin avait pour objectif de comparer les caractéristiques quantitatives et qualitatives de rehaussement du gadobutrol (GADOVIST) par rapport à l'acide gadotérique (DOTAREM) dans l'angiographie cervicale et intracrânienne par résonance magnétique avec rehaussement du contraste (ARM 1,5 Tesla) des patients atteints de maladie cérébro-vasculaire. Les 2 PDCG ont été administrés successivement à dose équimolaire dans un ordre déterminé par randomisation. Pour l'analyse quantitative, le SNR et le CNR ont été évalués par 2 neuroradiologistes en aveugle au niveau de 3 régions : thoracique, cervical et intracrânienne. Un test de Wilcoxon en bilatéral a été utilisé, la différence entre les 2 PDCG était considérée significative lorsque $p > 0,05$. Pour l'analyse qualitative, les 2 neuroradiologistes devaient comparer, en aveugle, les images de chaque PDCG et indiquer si les 2 images étaient de qualité identique ou si l'une était meilleure que l'autre.

Au total, 54 patients ont été inclus. En moyenne, le SNR de GADOVIST ($208 \pm 96,8$) a été supérieur au SNR de DOTAREM ($191,9 \pm 89,1$), $p = 0,032$. De même, le CNR moyen de GADOVIST ($178,7 \pm 86,9$) a été supérieur au CNR de DOTAREM ($162,3 \pm 77,5$), $p = 0,031$.

Le CNR de GADOVIST était supérieur au CNR de DOTAREM dans les 3 régions (thoracique, cervical et intracrânien) et le SNR de GADOVIST était supérieur au SNR de DOTAREM au niveau thoracique et cervical, mais n'était pas différent au niveau intracrânien.

► Données comparant GADOVIST à l'ARM sans produit de contraste

Etude de Fabrega-Foster KE et al⁴⁰

L'étude multicentrique, prospective, en ouvert qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'angiographie par résonance magnétique (ARM) rehaussée au GADOVIST par rapport à l'ARM sans produit de contraste (ARM par temps de vol 2D-ToF, 1,5 Tesla) dans le diagnostic de la sténose artérielle rénale.

Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant :

- la supériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport à l'ARM sans produit de contraste en termes de visualisation (accessibilité),
- la non infériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport à l'ARM sans produit de contraste pour la sensibilité intra-patient,
- la non infériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport à l'ARM sans produit de contraste pour la spécificité intra-patient,
- la non infériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport au seuil minimum de performance prédéfini de 50% en termes de sensibilité,

- la non infériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport au seuil minimum de performance prédéfini de 50% en termes de spécificité.

Un segment de l'artère rénale était considéré positif pour la maladie si la sténose était > 50% mais non obstruée. Chacune des artères rénales (gauche et droite) étaient évaluées.

Aucun ajustement statistique n'a été fait sur la multiplicité des tests.

L'évaluation de la non-infériorité de la spécificité et la sensibilité a été réalisée en utilisant une borne de non-infériorité de 7,5%. Des intervalles de confiance à 95% unilatéraux étaient utilisés pour l'évaluation de la performance minimale du GADOVIST (> 50%) en termes de sensibilité et de spécificité. Le nombre de patients nécessaire pour avoir une puissance de 80 % et détecter une différence de 7 % entre l'ARM avec GADOVIST et l'ARM sans produit de contraste était de 306 patients. L'analyse des images était faite par 3 radiologues en aveugle.

Au total, 315 patients ont été inclus et ont réalisé les 2 examens d'ARM, avec et sans produit de contraste et 292 patients ont terminé l'étude.

Cette étude a montré :

- l'absence de non-infériorité de la sensibilité de l'ARM avec GADOVIST (54,6 %, après exclusion des segments non évaluables) au seuil prédéfini de 50 %, la limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % étant de 46,2 %.
- l'évaluation de l'ARM avec GADOVIST a été de 95,9 % en termes d'accessibilité des segments vasculaires et de 77,6 % pour l'ARM sans produit de contraste (soit une différence de 18,3 %).
- la sensibilité de l'ARM avec GADOVIST a été de 53,4 % et de 46,6 % pour l'ARM sans produit de contraste (soit une différence de 6,8 %).
- la spécificité de l'ARM avec GADOVIST a été de 95,1 % et de 85,7 % pour l'ARM sans produit de contraste (soit une différence de 9,4 %).

Cette étude est donc négative et ne permet pas de conclure sur une différence entre l'ARM avec GADOVIST ou l'ARM sans produit de contraste en termes de visualisation, sensibilité et spécificité.

Etude PH-38001, non-publiée

L'étude multicentrique, mono-bras, de phase III, en ouvert, avec lecteurs en aveugle avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'ARM rehaussée par GADOVIST à l'ARM non rehaussée (angio-IRM bidimensionnelle par technique temps de vol 2D-ToF), chez des patients ayant une maladie vasculaire des troncs supra-aortiques suspectée ou connue.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité reposait sur 3 principales variables calculés pour l'ARM avec et sans produit de contraste: le caractère évaluable, la sensibilité et la spécificité.

Ces mêmes variables ont été utilisées pour l'évaluation de cinq co-critères principaux de :

- supériorité de GADOVIST dans la détection des segments vasculaires évaluables par rapport à l'ARM sans produit de contraste;
- non-infériorité de la sensibilité de GADOVIST pour la détection de lésions vasculaires cliniquement significatives (70 à 99% de sténose) sur un segment par rapport à l'ARM sans produit de contraste ;
- non-infériorité de la spécificité de GADOVIST pour l'exclusion de lésions vasculaires cliniquement significatives (70 à 99% de sténose) sur un segment par rapport à l'ARM sans produit de contraste;
- les 2 critères de performance minimales de GADOVIST (sensibilité et spécificité >50%).

Un intervalle de confiance bilatéral à 95,1 % a été utilisé prenant en compte l'analyse intermédiaire réalisée par un statisticien indépendant. La marge de non-infériorité était définie à -7,5 %.

A noter qu'il n'y avait pas de répartition du risque α malgré la multiplicité de critères de jugements principaux, et que le choix de la marge de non-infériorité n'était pas argumenté.

La lecture des images était réalisée par 3 lecteurs indépendants. Pour une image donnée, en cas de différence d'évaluation sur les variables calculées de plus de 10 % entre 2 lecteurs, seuls l'appréciation des 2 lecteurs les plus proches étaient conservés, la 3^{ème} valeur était exclue de l'analyse.

Au total, 457 patients ont reçu une injection de 0,1 mmol/kg de GADOVIST.

Cette étude a montré :

- la supériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport à l'ARM non rehaussée en termes de segments évaluables : 95,0% vs. 72,7%, soit une différence de 22,3% ($p < 0,0001$) ;
- la non-infériorité de l'ARM avec GADOVIST par rapport à l'ARM non rehaussée en termes de sensibilité et de spécificité :
 - sensibilité de 60,1% avec GADOVIST par rapport à 54,4% pour l'ARM non rehaussée, soit une différence de 5,7% et une limite inférieure de l'IC à 95,1% de la différence de -2,1%, la marge de non-infériorité de -7,5% étant respectée ;
 - spécificité de 96,1% avec GADOVIST vs 87,3% pour l'ARM non rehaussée, soit une différence de 8,8% et une limite inférieure de l'IC à 95,1% de la différence de 7,8%, la marge de non-infériorité de -7,5% étant respectée ;
- la performance minimale du test par GADOVIST avec une sensibilité de 61,7% (limite inférieure de l'IC à 95,1% de 55,3%) et une spécificité de 98,0% (limite inférieure de l'IC à 95,1% de 97,7%) ; les valeurs observées dépassant la valeur fixée à 50%.

Les résultats de cette étude montrent une meilleure performance diagnostique en termes de détection des segments vasculaires de GADOVIST par rapport à l'ARM sans produit de contraste et une non-infériorité en termes de sensibilité et de spécificité.

5.2.3 Imagerie du sein

Au total, 4 études ont été retenues dans cette indication, 2 études comparant GADOVIST versus DOTAREM^{9,10}, une étude pour DOTAREM et une étude comparant GADOVIST à l'IRM sans produit de contraste⁴².

► Données GADOVIST versus DOTAREM

Etude de Fallenberg et al¹⁰

L'étude interventionnelle, randomisée, monocentrique, en croisé, avec radiologistes en aveugle, a évalué la non-infériorité de l'intensité de rehaussement relatif du signal de l'imagerie dynamique de GADOVIST par rapport à DOTAREM au niveau de lésions bénignes et malignes du sein.

Les produits de contraste ont été administrés à la dose de 0,1 mmol/kg avec 24 heures à 7 jours d'intervalle, dans un ordre déterminé par randomisation, et 5 images ont été acquises (IRM 1,5 Tesla). Le critère principal de jugement était un critère composite comprenant l'intensité de rehaussement relatif du signal à la première et à la seconde acquisition d'image dynamique et le pic d'intensité de rehaussement relatif du signal.

Le modèle de courbe d'intensité de signal^{*} selon l'atlas BI-RADS[†] et le délai avant obtention du pic de rehaussement relatif du signal étaient évalués en critère secondaire. Les analyses d'intensité de rehaussement relatif du signal ont été faites à partir de modèles linéaires mixtes, testés en bilatéral avec un seuil de significativité lorsque $p < 0,05$. Pour le délai avant l'obtention du pic de rehaussement relatif du signal, une régression de Poisson a été réalisée.

Le nombre de patients à inclure était de 52 patientes, en considérant 10 % de pertes de vue.

Au total 45 patientes de 49 ans en moyenne ont été incluses, 11 avec des lésions bénignes et 34 avec des lésions malignes. L'intensité de rehaussement relatif du signal était plus important à la

* Pour établir le modèle de courbe d'intensité du signal, on utilise la différence de mesure du signal entre le temps T2 et la dernière mesure du signal (temps de phase tardive non précisé) :

- Lorsque le signal s'atténue de plus de 10 % on parle de courbe « wash-out », très spécifique de la malignité,

- Lorsque le signal augmente de plus de 10 % on parle de progression, souvent corrélé avec des tumeurs bénignes,

- Lorsque le signal varie de moins de 10 % entre les 2 mesures, on parle de plateau (sensible pour l'angiogenèse tumorale mais peu spécifique),

- La 4^{ème} situation est une absence de rehaussement,

† BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System. Il s'agit d'une classification des images radiologiques établi par l'American College of Radiology, utilisé dans le dépistage du cancer du sein. Ce classement de ACR 1 (normal) à ACR 5 (évocateur de cancer) permet de proposer une conduite à tenir adaptée en fonction de la malignité.

première acquisition pour GADOVIST (273,5 %, $IC_{95\%} = [237,2 ; 315,3]$) par rapport à DOTAREM (225,1 %, $IC_{95\%} = [195,3 ; 259,5]$) avec un ratio GADOVIST/DOTAREM = 1,22 ($IC_{95\%} = [1,11 ; 1,33]$) $p = 0,0001$, et de même à la seconde acquisition (GADOVIST 302,7 %, $IC_{95\%} = [269,5 ; 340]$ et DOTAREM 249,2 %, $IC_{95\%} = [221,8 ; 279,9]$) avec un ratio GADOVIST/ DOTAREM = 1,19 ($IC_{95\%} = [1,10 ; 1,30]$) $p < 0,0001$. Concernant le pic d'intensité de rehaussement relatif du signal, la moyenne du ratio GADOVIST/DOTAREM a été de 1,19 ($IC_{95\%} = [1,10 ; 1,30]$) $p < 0,0001$ avec une valeur moyenne de 330,6 % pour GADOVIST ($IC_{95\%} = [295,2 ; 370,2]$) et 276,7 % pour DOTAREM ($IC_{95\%} = [247,1 ; 309,9]$).

Il n'y a pas eu de différence entre GADOVIST et DOTAREM sur le délai avant l'obtention du pic de rehaussement relatif du signal, quel que soit le type de lésion.

La modélisation des courbes d'intensité sur les lésions malignes obtenues avec GADOVIST (64,4 %) ont suggérés un plus faible pourcentage de courbe de type « wash-out » qu'avec DOTAREM (75,4 %) ($p = 0,048$).

En conclusion, GADOVIST a démontré un meilleur rehaussement relatif du signal par rapport à DOTAREM et le ratio du pic d'intensité de rehaussement relatif du signal était en faveur de GADOVIST.

Etude de Renz et al⁹

L'étude clinique de phase IIIb, randomisée, intra-individuelle, monocentrique, en croisée, en aveugle, a comparé DOTAREM versus GADOVIST, chez des patientes présentant une lésion du tissu mammaire.

Les produits de contraste ont été administrés à la dose de 0,1 mmol/kg avec 24 heures à 7 jours d'intervalle, dans un ordre déterminé par randomisation, et 5 images ont été acquises (IRM 1,5 Tesla). L'évaluation des images était faite par 2 radiologistes et par une technique de diagnostic automatique assisté par ordinateur. Les critères de jugements étaient la détection de lésions, la caractérisation morphologique des lésions, l'interprétation de l'imagerie dynamique et la classification finale des lésions selon l'atlas BI-RADS[†].

Le bruit de fond était également évalué par les radiologistes en attribuant un score de 0 (pas de signal) à 2 (signal important) selon la classification de Baltzer et al⁶⁷. Tous les tests statistiques étaient réalisés en bilatéral, avec $p < 0,05$ sans établir de critère principaux ou de hiérarchisation.

Au total, 45 femmes ont été inclus, correspondant à 51 lésions (41 malignes et 10 bénignes).

L'étude a suggéré les résultats suivants :

- le taux de détection des lésions était identique pour les 2 produits de contraste, détecté chez 49/51 patients, soit 96,1 %.
- le bruit de fond a été jugé par les radiologistes comme identique pour les 2 produits.
- DOTAREM a suggéré une modélisation de courbe d'intensité de type « wash-out » davantage en corrélation avec les lésions malignes par rapport à GADOVIST*.
- concernant la caractérisation morphologique des lésions, il n'y a pas eu de différence entre DOTAREM et GADOVIST.
- la classification des lésions selon l'atlas BI-RADS était similaire entre DOTAREM et GADOVIST.

► Données comparant GADOVIST à l'IRM mammaire sans produit de contraste

Etude de Sardanelli et al⁴²

Une étude reprenant les résultats de deux études (GEMMA1 et GEMMA2) prospectives internationales, multicentriques, observateur en aveugle, évaluant la sensibilité et la spécificité de GADOVIST dans le cancer du sein. Les patients recevaient 0,1 mmol/kg de GADOVIST pour un IRM mammaire, au moins 2 semaines après un premier IRM sans produit de contraste (1,5 Tesla). Pour chaque étude, 3 observateurs expérimentés ont comparé, en aveugle, les images avec et sans produit de contraste.

La sensibilité était calculée en prenant en compte l'identification des régions malignes intra-patients (nombre de zones cancéreuses diagnostiqués sur l'image obtenue avec GADOVIST divisé par le nombre de zones cancéreuses mesurées avec les autres standards de référence) et la spécificité était établie en prenant le nombre de seins non cancéreux diagnostiqués sur l'image

* Autres standards de référence : mammographie ou ultrasons.

obtenue avec GADOVIST divisé par le nombre de sein non-cancéreux établis avec les autres standards de référence*.

Les critères secondaires comprenaient notamment la spécificité intra-patient des zones saines, les valeurs prédictives négatives et les faux négatifs par type de tumeurs.

La puissance du test statistique attendue était de 90% pour la sensibilité intra-patient et pour la spécificité au niveau du sein.

Une différence de 30% en termes de sensibilité intra-patient entre l'IRM avec GADOVIST et l'IRM sans produit de contraste et une discordance de résultat de 40% entre chaque lecteur était attendue. En partant de ces hypothèses, il était nécessaire d'avoir 44 régions mammaires malignes indépendantes.

Pour la spécificité, la valeur attendue pour l'IRM avec GADOVIST était de 87%. Ainsi, si 299 patientes (pour chaque étude GEMMA) avaient au moins un sein non tumoral, la puissance du test statistique était de 90% avec une spécificité de 80% et un intervalle de confiance à 95%.

Il était considéré que lorsque 2 observateurs sur les 3 avaient des résultats statistiquement significatifs en termes de sensibilité intra-patient et de spécificité au niveau du sein, l'analyse était concluante.

Sur 906 patientes inclus, 865 ont reçus GADOVIST parmi lesquelles 787 patientes étaient évaluables en termes d'efficacité, 390 dans GEMMA1 et 397 dans GEMMA2.

Pour les 2 études, la sensibilité de l'IRM avec GADOVIST était comprise entre 80 et 89 %, d'après les 3 évaluateurs en aveugle et l'investigateur sur site (avec une limite basse de l'intervalle de confiance chaque fois supérieur à 0). Ces valeurs étaient supérieures à l'IRM sans produit de contraste (37 % - 73 %) et à la mammographie (68 % - 73 %).

Les résultats de spécificité étaient compris entre 83 et 95 % avec la limite basse de l'intervalle de confiance supérieur à 80 % pour 5/6 observateurs, tandis que pour le 6^{ème} observateur la limite basse de l'intervalle de confiance était à 79 %. Par ailleurs la mammographie avait une spécificité comprise entre 86 et 94 %.

► **Données non comparative DOTAREM**

Etude MAMMA-MRT (DGD-55-006), non publiée

L'étude observationnelle, multicentrique, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité diagnostique de DOTAREM chez des patients devant passer un IRM mammaire. Entre janvier 2012 et octobre 2013, 1 537 patients de 51 ans en moyenne ont été inclus.

Les principales raisons de réalisation de l'IRM étaient d'exclure une récurrence (43,4% ; 664/1531 patients), d'effectuer un dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein (27,4% ; 419/1531) ou pour clarifier des résultats d'imagerie standard non concluants (16,5% ; 253/1531).

Pour évaluer la qualité de l'image, les radiologues attribuaient un qualificatif parmi les 5 possibles (excellente, bonne, moyenne, médiocre, très médiocre) ; Les images ont été qualifiées d'« excellente » dans 32,5% des cas (495/1521), « bonne » dans 59,0% (898/1521), « moyenne » dans 7,8% (118/1521), et « médiocre ou très médiocre » dans 0,6% des cas (10/1521). Le diagnostic a pu être posé dans 99,2% des cas. Le diagnostic le plus fréquent était des observations bénignes (56,5%). Des lésions malignes ont été diagnostiquées majoritairement lorsque l'examen IRM était réalisé pour clarifier des résultats d'imagerie standard non concluant.

5.2.4 Imagerie du foie

Au total, 2 études sont retenues dans cette indication, une étude comparant GADOVIST et DOTAREM¹¹ et une méta-analyse pour la performance diagnostique de MULTIHANCE⁴⁴.

► **Données comparant GADOVIST et DOTAREM**

Etude de Budjan et al¹¹

Une étude rétrospective, monocentrique, inter-individuelle, en aveugle comparant DOTAREM, GADOVIST et PRIMOVIST^{*} sur la qualité d'image obtenue dans l'imagerie dynamique du foie avec

* PRIMOVIST n'ayant pas l'AMM en France, les données comparatives versus PRIMOVIST ne sont pas présentées.

une technologie d'imagerie IRM 3 Tesla de type CAIPIRINHA-Dixon-TWIST-volume-interpolated breath-hold (CDT-VIBE) et avec une technologie d'imagerie statique (CD-VIBE) comme méthode de référence¹¹. Les patients inclus avaient une IRM du foie pour la caractérisation ou le suivi d'une lésion hépatique ou pour réaliser un bilan d'extension ou le suivi d'un autre type de lésion maligne. Les PDCG étaient administrés à la dose de 0,1 mmol/kg. Les images étaient évaluées par un consensus de 2 radiologues, en aveugle, qui attribuaient un score de 1 à 5 pour la meilleure et la pire des 14 images obtenues pour chaque patient (1 ne permettant pas d'établir un diagnostic, et 5 lorsque la qualité d'image était excellente). Le nombre d'images acquises pendant la phase artérielle était aussi évaluée. Etant donné la méthodologie rétrospective, les données sont présentées à titre descriptif dans le Tableau 5.

Au total, 84 patients ont été inclus, 37 dans le groupe DOTAREM, 28 dans le groupe GADOVIST et 19 dans le groupe PRIMOVIST.

Tableau 5: Qualité d'image et acquisition en phase artérielle pour DOTAREM et GADOVIST

		DOTAREM	GADOVIST	p
Imagerie dynamique CDT-VIBE	meilleure qualité d'image	3,9	4,3	0,0065
	pire qualité d'image	3	3,6	0,0073
Imagerie Statique CD- VIBE		4,3	4,4	0,53
Nombre d'images acquises en phase artérielle		3,9	3,4	0,57

Données de performance pour MULTIHANCE

Méta-analyse, non publiée⁴⁴

Une méta-analyse des essais post-AMM menés avec 0,05 mmol/kg de MULTIHANCE portant sur la caractérisation et la détection des lésions en IRM du foie, a été conduite par BRACCO à la demande des autorités de santé (dossier ayant conduit à l'AMM pour l'indication corps entier en septembre 2016). Au total, 24 études ont été inclus dans l'IRM avec MULTIHANCE pour la détection de lésions focales hépatiques. Le dosage de MULTIHANCE était de 0,05 mmol/kg dans 3 études, 0,1 mmol/kg dans 20 études, et dans une étude les 2 dosages ont été utilisés. Les critères de performance diagnostique de sensibilité et de spécificité de la détection et de la caractérisation des lésions ont été évalués.

Les résultats de sensibilité et de spécificité sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6: Données de la méta-analyse dans le foie sur la sensibilité et la spécificité de MULTIHANCE.

	MULTIHANCE Dosage 0,05 mmol/kg	MULTIHANCE Dosage 0,1 mmol/kg	
	Caractérisation des lésions (4 études)	Détection des lésions (10 études)	Caractérisation des lésions (11 études)
Sensibilité	93,2 % IC _{95%} = [88,6 ; 97,7]	92,5 % IC _{95%} = [89,9 ; 95,0]	88,2 % IC _{95%} = [83,6 ; 92,9]
Spécificité	87,5 % IC _{95%} = [84,5 ; 90,6]	Non présenté	94,3 % IC _{95%} = [92,0 ; 96,5]
Evaluation de l'hétérogénéité entre les études. Q test de Cochrane et Chi ²	Hétérogénéité entre les études : - significatives sur la sensibilité, p = 0,0249. - non significative pour la spécificité, p = 0,5254.	Pour la sensibilité, pas d'hétérogénéité significative entre les études, p = 0,0841	Hétérogénéité entre les études : - significatives sur la sensibilité, p < 0,0001. - non significative pour la spécificité, p = 0,2142.

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

Les données de tolérance du PRAC sont présentées dans le chapitre 06.1.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire sont présentées dans le chapitre 06.2 par produit et ensuite par objectif d'étude :

- lorsque l'objectif de l'étude est clairement établi, le classement se fait en fonction des 2 signaux de tolérance analysés par le PRAC :
 - survenue de fibrose néphrogénique systémique (FNS),
 - accumulation de gadolinium dans le cerveau ou dans d'autres tissus.
- en l'absence d'objectif spécifique sur la présentation du recueil des données de tolérance, les études sont présentées dans un paragraphe « autres données de tolérance ».

Les documents réglementaires, PSUR, modification du RCP et du PGR, sont présentés dans un second temps, dans le chapitre 06.4.

06.1 PRAC

Risque de NFS

L'analyse du risque de FNS réalisée par le PRAC⁴ pour les PDCG a déjà été prise en compte dans les avis de la Commission pour les 4 spécialités :

- DOTAREM, Avis du 18 décembre 2013, réévaluation de l'ASMR et renouvellement d'inscription,
- PROHANCE, Avis du 18 février 2015, réévaluation de l'ASMR et renouvellement d'inscription,
- GADOVIST, Avis du 5 septembre 2012, renouvellement d'inscription,
- MULTIHANCE, Avis du 14 mars 2012, renouvellement d'inscription.

Accumulation de gadolinium dans le cerveau et autres tissus

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.

La neurotoxicité du gadolinium chez l'animal a été considéré par le PRAC comme établi. Chez l'homme, 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), et les données de sécurité à long terme sont limitées⁵. En conséquence, l'EMA a recommandé la suspension d'AMM des produits linéaires (à l'exception de MULTIHANCE dans l'indication du foie). Pour les produits macrocycliques des restrictions d'utilisation ont été mise en place à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste"^{4,5,6}.

06.2 Etudes fournies par les laboratoires

A noter que les études de tolérance utilisées par le PRAC concernant le signal sur l'accumulation de gadolinium dans le cerveau ont été fournies à la Commission par les laboratoires. Ces études ayant déjà été analysées à l'EMA, la Commission prendra en compte les conclusions du PRAC, sans revenir sur le détail de chaque étude⁵.

6.2.1 DOTAREM

Au total, 6 études de tolérance sont retenues :

- 3 issues de la veille de la littérature apportant des informations sur le risque de FNS^{68,69,70},

- 2 études observationnelles réalisées par GUERBET et non publiées (SECURE dans la FNS et MAMMA-MRT apportant d'autres données de tolérance),
- une étude réalisée par BAYER sur des données d'accumulation de gadolinium dans le cerveau⁷¹.

▸ Fibrose néphrogénique systémique

- Une étude observationnelle (SECURE, DGD-55-001), internationale, multicentrique, avait pour objectif d'évaluer la tolérance de DOTAREM en routine clinique dans la population générale et chez les patients à risque de présenter une FNS.

Au total, 35 499 patients ont été inclus, âgés en moyenne de 49,5 ans. **Aucun cas de FNS n'a été rapporté**, y compris chez 476/514 patients ayant une insuffisance rénale à l'inclusion (pour 38/514 patients le questionnaire n'a pas été retrouvé). Des effets indésirables ont été observés chez 44/35 499 patients (0,12 %). Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 9 patients, avec 5 issues fatales :

- Pour un patient allemand ayant reçu DOTAREM 9 jours avant son décès, la relation entre l'administration du produit et le décès est jugée douteuse. Le patient a présenté plusieurs événements successifs : sepsis à candida, insuffisance rénale aiguë, insuffisance cardiaque, acidose, insuffisance mitrale.
- Les 4 autres cas de décès sont jugés non reliés à DOTAREM.

Pour 2 patients, des événements indésirables graves sans décès possiblement relié à DOTAREM ont été rapportés : insuffisance rénale chez un patient et érythème et angioedème chez un autre patient.

Aucun cas d'hypersensibilité n'a entraîné le décès.

Par ailleurs, trois études issues de la littérature, publiées après le rapport du PRAC, avaient pour objectif d'évaluer des caractéristiques de la fonction rénale chez 114 patients en insuffisance rénale de stade 3 ou 4, 10 patients en insuffisance rénale chronique terminale et 517 patients dialysés chroniques^{68,69,70}. **Aucun cas de FNS n'a été rapporté dans ces études.**

▸ Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Une étude versée par le laboratoire BAYER concerne les spécialités DOTAREM et PROHANCE. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, cas-témoin, dans la population pédiatrique, avec pour objectif de déterminer si l'intensité du signal en T1 pouvait être un indicateur du dépôt de gadolinium dans le cerveau après administration répétée de plus de 9 injections de PROHANCE ou de DOTAREM (Tibussek et al⁷¹). Dans le groupe recevant des PDCG, 24 patients âgés de 5 à 18 ans ont été inclus, 21 patients ont reçus les 2 produits de contraste, et 3 patients n'ont reçus que DOTAREM. Un IRM du cerveau sans administration de produit de contraste avait été réalisé chez les 24 patients du groupe contrôle, appariés un à un avec les patients du groupe recevant les PDCG. L'étude n'a pas démontré de différence d'intensité sur les différentes régions d'intérêts considérées (noyau dentelé, pons, globus pallidus, le pulvinar du thalamus) entre le groupe recevant un PDCG (14 administrations en moyenne, majoritairement avec DOTAREM) et le groupe contrôle. **Cette étude n'a pas mis en évidence de lien entre l'administration d'un PDCG et l'augmentation de l'intensité du signal en T1 dans le cerveau.**

▸ Autres données de tolérance

Une étude observationnelle, MAMMA-MRT (DGD-55-006), multicentrique, avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité diagnostique de DOTAREM chez des patients devant passer une IRM mammaire. Entre janvier 2012 et Octobre 2013, 1537 patients de 51 ans en moyenne ont été inclus.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 5/1537 patients (0,3%) et un des patients a présenté des effets indésirables graves (tachycardie, dysphagie, urticaire, rash).

6.2.2 GADOVIST

Le laboratoire a fourni 5 études de tolérance, toutes retenues pour cette analyse:

- 1 étude spécifique à la FNS (étude GRIP, Michaely HJ et al⁷²)
- aucune étude sur l'accumulation de gadolinium dans le cerveau

- 4 études de tolérance plus globale (étude ALS-Gd64/001, N°EudraCT: 2012-001439-3⁷³, Endrikat J et al, 2015⁷⁴ et 2016⁷⁵, étude GARDIAN⁷⁶).

▮ Fibrose néphrogénique systémique

Une étude de phase IV, internationale, multicentrique, prospective, non randomisée en ouvert a évalué le risque de FNS chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère et recevant GADOVIST. Cette étude a été réalisée à la demande de la FDA. Au total, 908 patients ont été inclus dont 581 ont été suivis pendant deux ans. **Aucun cas de FNS n'a été rapporté** (étude GRIP, Michaely HJ et al⁷²).

▮ Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Aucune étude.

▮ Autres données de tolérance

- Une étude multicentrique, prospective, interventionnelle de phase IV a été mise en place à la demande du CHMP. L'objectif principal est d'évaluer l'effet à long terme de l'accumulation potentielle de gadobutrol dans les os pouvant être à l'origine d'une FNS chez des patients ayant une fonction rénale normale ou altérée. Dans cette étude, plusieurs PDCG pouvaient être administrés, notamment GADOVIST et DOTAREM. En avril 2017, 94 patients ont été recrutés, et aucun cas de FSN n'a été rapporté à ce jour. L'étude est toujours en cours, et le rapport d'étude est prévu pour juin 2018 (étude ALS-Gd64/001, Numéro EudraCT: 2012-001439-3⁷⁴).
- Une analyse rétrospective de données de pharmacovigilance en post-marketing et de 42 études de phase II à IV a été réalisée en vue d'évaluer la tolérance de gadobutrol (GADOVIST) sur une période d'environ 15 ans. Les études sélectionnées étaient au nombre de 23 en simple bras, 13 en groupe parallèle et 6 études en cross-over avec soit des doses différentes de GADOVIST, soit une comparaison entre GADOVIST et un autre produit de contraste à base de gadolinium. Au total, dans ces études 6809 patients ont reçu une dose de GADOVIST et 2184 patients recevaient d'autres PDCG. L'incidence des effets indésirables était de 3,5 % dans chaque groupe (241/6809 dans le groupe GADOVIST et 77/2184 dans le groupe autre PDCG). Les cas de nausées représentaient 0,7 % des cas d'effets indésirables (48/6809 dans le groupe GADOVIST et 15/2184 dans le groupe autre PDCG), les autres effets indésirables étaient rapportés à une fréquence inférieure à 0,3 %. Concernant les données de pharmacovigilance en vie réelle, l'exposition des patients n'est pas clairement rapportée, 416 patients en 1999 et plus de 5,7 millions en 2015, avec une augmentation croissante. La fréquence moyenne de survenue d'effets indésirables sur cette période est de 0,05 % par an. Au total, 12 cas de FNS ont été rapportés. Pour 8 cas plusieurs produits de contraste ont été administrés et il n'est pas possible de déterminer l'imputabilité de chacun. **Dans 4 cas, une FNS est survenue dans un contexte d'administration de GADOVIST** uniquement, pour 3 cas l'imputabilité de GADOVIST ne peut être exclue, et pour le 4^{ème} cas des données sont manquantes pour permettre d'analyser les données (Endrikat J et al, 2016⁷⁵),
- Une autre étude, publiée un an plus tôt, avec sensiblement les mêmes données sources a évalué le profil de tolérance de GADOVIST chez les patients âgés (≥ 65 ans) par rapport aux patients plus jeunes (18-64 ans). Globalement, les auteurs ont conclu que l'incidence des effets indésirables n'était pas plus élevée chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes (Endrikat J et al, 2015⁷⁴).
- Une étude prospective, multicentrique, non-interventionnelle mise en place à la demande des autorités pour documenter la tolérance immédiate de GADOVIST dans ces indications déjà bien établie ainsi que dans les indications plus récemment autorisées (étude réalisée de 2010 à 2013), notamment chez les enfants de 2 à 7 ans, les patients avec insuffisance rénale, les patients à risque de réaction allergique et les patients ayant des maladies cardiovasculaires.
Les effets indésirables survenus, leur fréquence et leur intensité ont été enregistrés.

Au total, 23 775 patients ont été inclus et 23 708 patients ont reçus au moins une dose de GADOVIST. L'âge médian des patients était de 51,9 ans.

Il était prévu d'inclure au moins 600 enfants de moins de 18 ans dont 100 entre 2 et 7 ans. Au total, 1 142 enfants ont été inclus : 4 enfants de 0 à 2 ans, 168 enfants de 2 à 7 ans et 970 enfants de 7 à 18 ans. Les indications de l'IRM (16 210 cas) ont été surtout dans l'imagerie du cerveau (13 127/ 16 210 ; 81 %) et pour l'ARM (7 269 actes) dans la région de la tête (4 288/ 7 269 ; 59 %) et du cou (1 386/ 7 269 ; 19 %).

Le nombre de patients ayant rapporté des événements indésirables a été de 202/ 23 708 (0,9 %) correspondant à 251 événements. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les nausées (68/ 202 ; 33,7 %), les vomissements (35/ 202 ; 17,3 %) et les vertiges (27/ 202 ; 13,4 %). Le nombre de patients ayant rapporté des effets indésirables a été de 170/ 23 708 (0,7 %).

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les 1 142 enfants et 8 événements indésirables non graves ont été rapportés chez 6/ 1 142 (0,5 %) enfants. Aucune suspicion de fibrose néphrogénique systémique (FNS) n'a été évoquée chez les 153 patients ayant une insuffisance rénale, cependant un suivi à 3 mois n'a été obtenu que pour 38 patients.

Les patients à risque de réactions anaphylactiques (n = 1060) ont rapporté 3 fois plus d'événements indésirables (non graves) que les autres patients, mais 1 seul effet indésirable grave a été rapporté.

Au total, 4/ 23 708 (0,02 %) patients ont eu des effets indésirables graves, 1 patient est décédé suite à un choc anaphylactique et les 3 autres ont guéris dans les 20 minutes suivant l'événement (hypotension, épilepsie, dyspnée et constriction laryngée).

Un autre patient est décédé d'un événement indésirable lié à la progression de sa maladie, sans lien de causalité avec le GADOVIST.

En conclusion, et comme il est mentionné dans le RCP sur la base de cette étude et des données de pharmacovigilance post commercialisation, le profil de sécurité de GADOVIST est comparable, quelle que soit l'indication et la tranche d'âge considérée.

6.2.3 MULTIHANCE

Les données de tolérance fournies pour cette spécialité sont les suivantes :

- 13 études dans la FNS
 - o Une série de cas avec la spécialité MAGNEVIST a été soumise par le laboratoire mais ne concerne pas MULTIHANCE, cette étude est donc exclue⁷⁷.
 - o Une revue de la littérature à l'initiative du laboratoire BRACCO (Spinazzi et al⁷⁸) a recherché les cas de FNS dans 200 publications de 2000 à 2012. Les cas de FNS sont rapportés en pourcentage de cas survenus avec une spécialité donné par rapport au nombre total de cas de FNS retenus (n=461) (OMNISCAN (n = 363 ; 78,7 %), MAGNEVIST (n = 89 ; 19,3 %), OPTIMARK (n = 6 ; 1,3 %), GADOVIST (n = 2 ; 0,4 %)*, DOTAREM (n =1 ; 0,2 %)*, MULTIHANCE (n = 0), PROHANCE (n = 0), mais il n'y a aucune donnée sur le nombre de patients qui a été exposé à chacune des spécialités. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure sur une fréquence de cas de FNS par rapport à l'exposition patient à chaque spécialité, cette revue de littérature n'est donc pas retenue.

Il reste donc 11 études retenues dans la FNS :

- 7 études concernent l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, mais aucune ne sera détaillée dans cet avis :
 - o 4 études n'incluant pas de patients recevant MULTIHANCE ne seront pas détaillées^{33,79,80,81,82}.
 - o 2 études^{83,84} ont déjà été prises en compte par le PRAC (rapport du 6 juillet 2017⁵).
- 6 études globales de tolérance :
 - o 2 études retenues comprenant 1 étude observationnelle prospective (Fakhran et al⁸⁵) et 1 étude de cohorte en cours (Essai GMRA-102, NCT03108378⁸⁶).

* Cas dont la description ne remplit pas tout à fait les critères diagnostiques de la FNS développé par une équipe pluridisciplinaire de cliniciens et de dermatologistes.

- 4 études exclus : 3 cas cliniques de 2010 concernant OMNISCAN⁸⁷ ou dont le PDCG ne peut être identifié^{88,89} et une étude de 2007 avec des patients ayant reçu OMNISCAN⁹⁰.

▸ Fibrose néphrogénique systémique

Aucun cas de FNS n'a été rapporté sur 11 études avec au total plus de 3 000 patients ayant reçu MULTIHANCE. La plupart des études étaient rétrospectives et ont évalué spécifiquement le risque de FNS chez des patients adultes ayant une insuffisance rénale (chronique ou aiguë, avec ou sans dialyse)^{91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}, et une étude a été réalisée dans la population pédiatrique¹⁰¹. Les données issues de ces études ne modifient pas les précédentes conclusions des autorités de santé concernant le niveau de risque de FNS de MULTIHANCE.

▸ Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Aucune étude.

▸ Autres données de tolérance

- 1 étude de cohorte pour évaluer le résidu de gadolinium à long terme dans le tissu osseux, sur pièce d'exérèse chirurgicale de prothèse de hanche, chez des patients ayant reçu une dose de MULTIHANCE ou PROHANCE dans les 3 mois précédents l'intervention. Cette étude est en cours (Essai GMRA-102, NCT03108378⁸⁶).
- 1 étude observationnelle prospective de suivi des événements indésirables immédiats sur 132 252 patients en 7,5 ans. Au total, 236/ 132 252 (0,18 %) événements indésirables ont été rapportés, tous listés dans le RCP (notamment urticaire, nausées, dyspnées) dont 12/ 132 252 cas graves (Fakhran et al⁸⁵).

6.2.4 PROHANCE

Le dernier avis de réévaluation et de renouvellement d'inscription de PROHANCE date de 2015. Les publications datées d'avant 2015 ne sont pas retenues.

Les données de tolérance fournies pour PROHANCE sont les suivantes :

- 3 études de tolérance sur la FNS déposées par le laboratoire :
 - 2 sont exclues car publiées avant 2015 (Reilly RF¹⁰², 2008 et Sanyal et al, 2013¹⁰³),
 - 1 étude de cohorte est retenue (Soulez et al⁹¹).
- 3 études concernant l'accumulation de gadolinium dans le cerveau :
 - 2 études sont exclues^{83,104} car déjà prises en compte par le PRAC dans son rapport du 6 juillet 2017⁵,
 - 1 étude est retenue, et déjà présentée pour DOTAREM (Tibussek et al⁷¹).
- 4 études concernent d'autres données de tolérance :
 - 1 étude de cohorte en cours est retenue, déjà présentée pour PROHANCE⁸⁶
 - 5 études sont exclues :
 - 3 études rétrospectives de moins de 10 patients datant de 2004 à 2009 évaluant la rétention tissulaire ne sont pas retenues, étant donné qu'elles ont été publiées avant 2015 (Gibby et al¹⁰⁵, White et al¹⁰⁶, Darrah et al¹⁰⁷),
 - 1 étude observationnelle, prospective, publiée avant 2015 (Morgan et al¹⁰⁸),
 - 1 cas d'un patient ayant reçu MAGNEVIST en 2002 puis PROHANCE en 2005¹⁰⁹.

Au total, 3 études de tolérance sont retenues pour PROHANCE.

▸ Fibrose néphrogénique systémique

Un article synthétise les données de 2 études de tolérance (PH-106 et NSF-101)⁹¹. **Aucun cas de FNS n'a été rapporté pour PROHANCE.**

- l'étude PH-106, prospective, multicentrique, internationale, non interventionnelle, est composée de 2 cohortes de patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère et ayant reçu PROHANCE. L'objectif était d'évaluer la survenue de de FNS à moyen terme. **Aucun cas de FNS après l'administration de PROHANCE** n'a été détecté pour les 171

patients exposés à PROHANCE au cours de cette étude, dont 121 patients avec un suivi jusqu'à 2 ans après l'injection du PDCG.

- l'étude NSF-101 a inclus 405 patients, insuffisants rénaux, n'ayant pas reçu de PDCG au cours des 10 années précédentes. Cette étude est considérée par les auteurs comme l'étude contrôle de PH-106. Aucun cas de FNS n'a été rapporté chez ces patients.

► Accumulation de gadolinium dans le cerveau

L'étude de Tibussek et al⁷¹ est présentée dans le chapitre concernant DOTAREM.

► Autres données de tolérance

Une étude de cohorte pour évaluer le résidu de gadolinium à long terme dans le tissu osseux, est présentée dans le chapitre concernant MULTIHANCE. Cette étude est en cours (Essai GMRA-102, NCT03108378⁸⁶).

06.3 Données d'exposition chez la femme enceinte

Une étude de cohorte rétrospective Canadienne¹¹⁰, a évalué l'impact de l'exposition ou non à l'IRM avec ou sans produits de contraste à base de gadolinium sur le fœtus et le nouveau-né. Un total de 1 424 105 naissances ont été inclus, dont 5654 ont subi un IRM durant la grossesse et parmi lesquels 397 enfants ont été exposés in utero au gadolinium.

Il n'est pas précisé de quel produit de contraste à base de gadolinium il s'agissait. Les enfants étaient suivis jusqu'à l'âge de 4 ans environ.

Concernant l'exposition au gadolinium in utero (397 enfants), 7 sont décédés en néonatal ou mort-nés, soit 17,6 événements pour 1 000 enfants. Dans la population non exposée à l'IRM, le nombre de décès en néonatal ou d'enfants mort-nés était de 6,9 pour 1 000. Après ajustement, le risque relatif était de 3,70 (IC_{95%} = [1,55 ; 8,85]) chez les enfants exposés au gadolinium par rapport aux enfants non exposés.

Ces données restent limitées et la Commission rappelle que le RCP des différentes spécialités doit être respecté concernant les recommandations chez la femme enceinte : « [le PDCG] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de ce produit.

06.4 Données réglementaires

6.4.1 Actions et décisions réglementaires

Les données de tolérance concernant le risque d'accumulation du gadolinium dans le corps et le cerveau en particulier, ont été évaluées par le PRAC dans le cadre d'une procédure suivant l'Article 31 de la Directive 2001/83/EC initiée en mars 2016.

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. 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 (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives) et les données de sécurité à long terme sont limitées.

La suspension d'AMM de produits linéaires a été recommandée par l'EMA (à l'exception de MULTIHANCE dans l'indication du foie).

Pour les produits macrocycliques 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 requises sur les RCP^{4,5,6}. Une communication directe aux professionnels de santé concernés a également été réalisée. Les recommandations du PRAC

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

L'ANSM a ainsi suspendu des AMM ou des indications de 3 spécialités linéaires le 15 janvier 2018 (cf. Tableau 1):

- l'AMM de MAGNEVIST, solution injectable par voie intra-veineuse (acide gabopentétique) et OMNISCAN (gadodiamide)
- plusieurs indications de MULTIHANCE (acide gabénique), seule l'AMM dans l'imagerie du foie est maintenue et est incluse dans la réévaluation.

6.4.2 PSUR

▶ DOTAREM

Les données du dernier PSUR, couvrant la période du 1 mars 2016 ou 28 février 2017 ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour DOTAREM.

▶ GADOVIST

Les données du dernier PSUR, couvrant la période du 1 mai 2016 au 30 avril 2017 ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour GADOVIST.

Deux signaux ont été évalués dans ce PSUR :

- le risque d'accumulation de gadolinium dans le cerveau et les autres organes,
- l'utilisation chez la femme enceinte.

A ce jour, aucune conséquence clinique n'a été observée en présence de gadolinium dans le cerveau ou d'autres organes.

▶ MULTIHANCE

Les données du dernier PSUR, couvrant la période du 1 mai 2016 au 30 avril 2017, dans toutes les indications de MULTIHANCE, n'ont pas été considérées comme modifiant le profil de tolérance de cette spécialité.

Deux signaux ont été évalués dans ce PSUR :

- Fibrose néphrogénique systémique,
- Rétention de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus.

▶ PROHANCE

Les données du dernier PSUR, couvrant la période du 1 mai 2016 au 30 avril 2017 ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour GADOVIST.

6.4.3 PGR

Dans son rapport du 6 Juillet 2017⁵, le PRAC a demandé une modification des PGR des produits de contraste à base de gadolinium administré par voie IV dont la balance bénéfique/risque reste positive. Le résumé des risques des PGR est présenté dans le Tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7: Plan de gestion de risque commun aux produits de contraste à base de gadolinium

Risques importants identifiés	<i>Pas de modifications requises</i>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">• Conséquence clinique néfaste de la présence de gadolinium dans le cerveau• Conséquence clinique néfaste de la présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">• Tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes• Tolérance chez l'enfant [pour les spécialités ayant l'indication]

▶ DOTAREM

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Fibrose néphrogénique systémique (FNS)• Convulsion
-------------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> • Accumulation et rétention de gadolinium dans le cerveau • Accumulation de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau
Information manquante	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation de DOTAREM chez les femmes enceintes • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans le cerveau • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau

▮ GADOVIST

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions anaphylactoïdes • Crises d'épilepsie • Fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine, < 30 ml/min/1,73m²) ou en période péri-opératoire de transplantation hépatique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale aiguë chez les patients présentant une insuffisance rénale pré-existante • Présence de gadolinium dans le cerveau • Présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> • Usage de GADOVIST chez les femmes enceintes et allaitantes • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans le cerveau • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau

▮ MULTIHANCE

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose néphrogénique systémique (FNS) • Réaction anaphylactiques/anaphylactoïdes • Extravasation et réactions au site d'injection
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> • Accumulation et rétention de gadolinium dans les tissus autres que le cerveau • Accumulation et rétention de gadolinium dans le cerveau • Potentiel d'interaction avec les autres médicaments • Potentiel d'utilisation hors AMM
Information manquante	<ul style="list-style-type: none"> • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau • Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans le cerveau • Enfant de moins de deux ans • Femme enceinte ou allaitante

▮ PROHANCE

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose néphrogénique systémique (FNS) • Réaction anaphylactiques/anaphylactoïdes
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> • Accumulation et rétention de gadolinium dans le cerveau • Accumulation de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau • Potentiel de surdosage • Potentiel d'utilisation hors AMM
Information manquante	<ul style="list-style-type: none"> • Enfant de moins de deux ans • Femme enceinte ou allaitante

6.4.4 RCP

Suite aux conclusions du PRAC⁵, dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent entraîner une rétention de gadolinium, des consignes ont été ajoutées au RCP :

- En rubrique 4.1 Indications thérapeutiques : « le [PDCG] 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».
- En rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : « la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostic doit être utilisée».

► DOTAREM

« Les effets indésirables liés à l'utilisation d'acide gadotérique sont généralement d'une intensité légère à modérée et de nature transitoire. Réactions au point d'injection, nausées et maux de tête sont les effets indésirables les plus fréquemment observés. [...] Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec l'acide gadotérique, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.»

► GADOVIST

« Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 0,5$ %) chez les patients recevant GADOVIST sont : céphalées, nausées et sensations vertigineuses. [...] La plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée. [...] Des cas isolés de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été rapportés avec GADOVIST.

► MULTIHANCE

Réactions au point d'injection, nausées et maux de tête sont les effets indésirables les plus fréquemment observés. « Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec MULTIHANCE, chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste à base de gadolinium. »

► PROHANCE

« Les effets indésirables liés à l'utilisation de PROHANCE sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire. [...] Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec PROHANCE, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium. »

07 DONNEES D'UTILISATION

Une extraction a été réalisée à partir du DCIRS (SNDS-SNIIRAM), comprenant les données exhaustives, de remboursement en ville, en 2016, des spécialités comprenant du gadolinium:

- DOTAREM : 1 147 310
- GADOVIST : 373 423
- MULTIHANCE : 253 027
- PROHANCE : 35 181

Soit un total de 1 808 941 unités présentées au remboursement.

Une extraction sur l'année 2016 de tous les actes codés à la CCAM concernant la réalisation d'IRM avec injection de produit de contraste est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8: Actes d'imagerie médicale par résonance magnétique avec injection de produit de contraste réalisés en 2016

Acte CCAM	Nombre d'actes en 2016
ACQJ001 : Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu avec étude de la viabilité du parenchyme cérébral par imagerie de diffusion et de perfusion, avec remnographie des vaisseaux [angio-IRM] cervicocéphaliques	13 126
ACQJ002 : Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, avec injection	588 152

intraveineuse de produit de contraste	
LAQJ001 : Remnographie [IRM] de la face, avec injection intraveineuse de produit de contraste	14 559
LCQJ001: Remnographie [IRM] des tissus mous du cou, avec injection intraveineuse de produit de contraste	20 667
LHQJ001 : Remnographie [IRM] d'un ou de deux segments de la colonne vertébrale et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste	99 699
LHQJ002 : Remnographie [IRM] de 3 segments de la colonne vertébrale ou plus et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste	49 043
MZQJ001 : Remnographie [IRM] unilatérale ou bilatérale de segment du membre supérieur, avec injection de produit de contraste	37 839
ZBQJ001 : Remnographie [IRM] du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	3 435
ZCQJ004 : Remnographie [IRM] de l'abdomen ou du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	382 264
ZCQJ005 : Remnographie [IRM] de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	44 604
ZZQN001 : Remnographie [IRM] comportant 6 séquences ou plus	145 110
Total	1 518 771*

*Le nombre de patients unique ayant reçu au moins 1 acte est de 1 335 929.

Les données de ventes GERS annualisées pour 2016 et 2017 des 4 spécialités, toutes indications confondues, en unités sont présentées ci-dessous.

		DOTAREM	GADOVIST	MULTIHANCE	PROHANCE
année 2016	hôpital	334 800	26 893	36 381	9 922
	ville	1 164 518	313 077	241 593	36 694
	Total 2016	1 499 318	339 970	277 974	46 616
année 2017	hôpital	341 054	25 934	18 681	9 967
	ville	1 449 288	404 239	139 981	115 332
	Total 2017	1 790 342	430 173	158 662	125 299

Les données de vente en ville du GERS en 2016 sont équivalentes aux données de remboursement du DCIRS.

A partir du DCIRS (SNDS-SNIIRAM), en croisant les données de la réalisation d'un acte IRM (codés à la CCAM) et la prescription remboursée, antérieure ou égale à l'acte sur l'année 2016, d'un produit de contraste à base de gadolinium (ARTIREM, DOTAREM, GADOVIST, MULTIHANCE, PROHANCE), on retrouve un total de 1 212 236 actes CCAM avec injection de produit de contraste* pour 892 094 patients uniques (dont 2500 patients qui ont reçu plus de 10 fois un produit de contraste, et un maximum de 13 administration dans l'année pour 1 patient).

08 RESUME & DISCUSSION

Les produits de contraste à base de gadolinium sont utilisées à des fins diagnostiques, dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsqu'un réhaussement de contraste est nécessaire.

Depuis 2009, les recommandations de l'EMA les classent par niveau de risque de FNS en fonction de leurs caractéristiques structurelles :

- risque élevé (structure linéaire): OMNISCAN, MAGNEVIST,
- risque modéré (structure linéaire): MULTIHANCE,
- risque faible (structure macrocyclique): GADOVIST, PROHANCE, DOTAREM.

* Actes CCAM sélectionnés : ACQJ001, ACQJ002, LAQJ001, LCQJ001, LHQJ001, LHQJ002, MZQJ001, ZBQJ001, ZCQJ004, ZCQJ005, ZZQN001.

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. 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.

Chez l'animal, la neurotoxicité du gadolinium a été considérée par le PRAC comme établie. Chez l'Homme, 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)⁴. Dans ce contexte, l'ANSM a décidé, le 15 janvier 2018, 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 en cas d'utilisation dans le cadre de l'imagerie du foie.

La Commission de la Transparence a souhaité réévaluer le SMR et l'ASMR des produits de contraste à base de gadolinium dont l'AMM a été maintenue après le dernier rapport du PRAC :

- spécialités macrocycliques administrés par voie I.V : GADOVIST (gadobutrol), DOTAREM (acide gadotérique) et PROHANCE (gadotéridol)
- spécialité à structure linéaire : MULTIHANCE, dans l'imagerie du foie.

08.1 Efficacité

Au total, 13 études d'efficacité ont été analysées par la Commission.

8.1.1 Dans l'imagerie du système nerveux central

Pour les 3 spécialités macrocycliques, DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE ayant l'AMM dans le SNC, des nouvelles données d'efficacité ont été analysées.

Les résultats des 2 études randomisées ayant comparé DOTAREM à GADOVIST³⁹ sur l'évaluation globale du rehaussement de lésions et GADOVIST versus PROHANCE⁶⁶ sur la visualisation de lésions cérébrales (paramètres visuels avec notamment le degré de contraste et la délimitation du contour) n'ont pas mis en évidence de différence entre ces spécialités.

8.1.2 Dans l'angiographie

Pour les spécialités DOTAREM et GADOVIST, ayant une AMM dans l'angiographie, des nouvelles données d'efficacité ont été analysées.

Les résultats des 3 études ayant comparé DOTAREM et GADOVIST^{7,8,41}, suggèrent globalement une meilleure qualité d'image obtenue avec GADOVIST, notamment en termes de SNR et CNR (rapport signal sur bruit et contraste sur bruit).

Cependant la faible qualité méthodologique des études (faible nombre de patients, étude rétrospective, multiplicité des critères de jugement sans contrôle du risque alpha) ne permet pas de conclure de manière robuste sur une différence entre DOTAREM et GADOVIST.

Sur les 2 études comparant GADOVIST à l'ARM sans produit de contraste⁴⁰, l'une est négative et ne permet pas de conclure sur une différence entre l'ARM avec GADOVIST ou l'ARM sans produit de contraste en termes de visualisation, sensibilité et spécificité étant donné que l'un des 5 critères de jugement principaux n'a pas été statistiquement significatif, l'autre a montré une meilleure performance diagnostique en termes de détection des segments vasculaires de GADOVIST par rapport à l'ARM sans produit de contraste et une non-infériorité en termes de sensibilité et de spécificité.

8.1.3 Dans l'imagerie du sein

Les 3 spécialités macrocycliques, DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE ont l'AMM dans l'imagerie du sein. De nouvelles données ont été analysées pour DOTAREM et GADOVIST. Aucune nouvelle donnée n'est disponible pour PROHANCE.

Deux études ont comparé GADOVIST à DOTAREM. L'une, de Fallenberg et al¹⁰, a démontré un meilleur rehaussement relatif du signal avec GADOVIST par rapport à DOTAREM et l'autre, Renz et al⁹, n'a pas mis en évidence de différence en termes de détection de lésions, caractérisation morphologique des lésions, ou sur la classification finale des lésions selon l'atlas BI-RADS.

Une étude observationnelle non-comparative pour DOTAREM qui a exploré la qualité de l'image obtenue et une étude a comparé GADOVIST à l'IRM sans produit de contraste et a montré une sensibilité de l'IRM avec GADOVIST statistiquement supérieure à l'IRM sans produit de contraste, mais sans différence sur la spécificité⁴².

8.1.4 Dans l'imagerie du foie

Les 4 produits de contraste à base de gadolinium, DOTAREM, GADOVIST, MULTIHANCE et PROHANCE ont l'AMM dans l'imagerie du foie. De nouvelles données ont été analysées pour DOTAREM, GADOVIST et MULTIHANCE. Aucune nouvelle donnée n'est disponible pour PROHANCE.

Une étude a comparé la qualité d'image obtenue avec GADOVIST et DOTAREM sans qu'il soit possible de conclure à une différence entre les spécialités étant donné la méthodologie rétrospective¹¹.

Une méta-analyse sur 24 études a évalué les performances diagnostiques de sensibilité et de spécificité de MULTIHANCE⁴⁴. La sensibilité et la spécificité étaient aux alentours de 90 % sans que ne soient disponibles les résultats avec d'autres produits de contraste ou d'autres techniques, ne permettant donc pas de conclure sur la quantité d'effet apportée par MULTIHANCE.

Globalement, les performances diagnostiques du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives,...) sont des mesures internationales et standardisées qui permettent d'établir la validité du test. Il aurait été souhaitable d'avoir systématiquement ces mesures en critère principal de jugement.

8.1.5 Conclusion pour l'efficacité

Dans l'ensemble des indications, les méthodologies des études souvent de faible qualité (étude rétrospective, multiplicité des critères étudiés sans répartition du risque α) ne permettent pas de tirer de conclusion robuste sur des différences entre les médicaments réévalués en termes de performances diagnostiques. Par ailleurs, l'absence d'évaluation de l'impact sur la décision thérapeutique et les conséquences pour le patient, ne permettent pas d'apporter de nouvelles données sur l'intérêt de ces produits de contraste.

Au total, les nouvelles études cliniques disponibles ne permettent pas de conclure à une supériorité d'efficacité, notamment performance diagnostique d'un des produits de contraste étudiés par rapport aux autres.

08.2 Tolérance

En complément des données du PRAC, 25 études de tolérance ont été analysées :

- 6 études de tolérance pour DOTAREM. Aucun cas de FNS n'a été rapporté et aucune conséquence clinique d'accumulation de gadolinium n'a été observée.
- 5 études de tolérance concernant GADOVIST, 4 FNS sont survenues et aucune étude n'a fourni de données sur l'accumulation de gadolinium dans le cerveau.

- 13 études pour MULTIHANCE. Aucun cas de FNS n'a été rapporté et aucune étude n'a fourni de données sur l'accumulation de gadolinium dans le cerveau.
- 3 études pour PROHANCE (dont 1 étude commune avec DOTAREM). Aucun cas de FNS n'a été rapporté et aucune conséquence clinique d'accumulation de gadolinium n'a été observée.

Les données des derniers PSUR pour ces spécialités ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu.

Ces nouvelles données ne modifient pas le profil de tolérance des produits de contraste à base de gadolinium qui font l'objet de cette réévaluation.

08.3 Discussion

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact des produits de contraste à base de gadolinium sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, la réponse apportée au besoin médical couvert par DOTAREM, GADOVIST, MULTIHANCE et PROHANCE reste inchangée, chaque spécialité représente un moyen diagnostique supplémentaire dans ces indications.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Les produits de contraste permettent généralement d'améliorer la visualisation des structures anatomiques ou vasculaires par une meilleure qualité de l'image obtenue par résonance magnétique. Les explorations utilisant ces produits sont réalisées selon le « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale »¹ qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

Plus spécifiquement dans le foie, les recommandations de la Société Européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR)¹¹¹ soulignent l'intérêt des produits de contraste pour l'obtention d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et de données fonctionnelle avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (spécifique à MULTIHANCE).

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 données disponibles ne permettent pas de comparer les sels de gadolinium entre eux, ni en termes de performances diagnostiques ni en termes de tolérance.

Place de DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE dans la stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de DOTAREM, de GADOVIST et de PROHANCE dans la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée. Ces produits de contraste à base de gadolinium, de structure macrocyclique, sont des médicaments de première intention lorsqu'un examen par IRM (au niveau cérébral, médullaire, du rachis ou du corps entier) avec produit de contraste est nécessaire.

Place de MULTIHANCE dans la stratégie thérapeutique

Pour MULTIHANCE, dans sa seule indication dans le foie, la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée. MULTIHANCE est un médicament de première intention lorsqu'un IRM du foie avec produit de contraste est nécessaire.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission a pris acte des conclusions du PRAC et a analysé les nouvelles données d'efficacité et de tolérance fournies par les laboratoires concernant les produits de contraste à base de gadolinium.

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP de chaque spécialité n'est pas modifiée :

DOTAREM, GADOVIST, MULTIHANCE et PROHANCE ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans le rehaussement de l'imagerie par résonance magnétique.

Le SMR et l'ASMR de chaque spécialité est présenté sur des avis séparés.

ANNEXE A

Précédentes évaluations de DOTAREM

Date de l'avis	18/12/2013 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - autres pathologies du corps entier (dont angiographie).
SMR	Important.
ASMR	DOTAREM apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes de tolérance par rapport aux produits de contraste à base de gadolinium exposant à un risque élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) ou modéré (MULTIHANCE) de fibrose néphrogénique systémique, selon la classification de l'agence européenne du médicament.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/01/2009 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - autres pathologies du corps entier (dont angiographie).
SMR	Le service médical rendu par DOTAREM reste important dans les indications de l'AMM.
ASMR	Pas d'ASMR

Date de l'avis (motif de la demande)	27/10/2004 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - autres pathologies du corps entier (dont angiographie).
SMR	Le service médical rendu par DOTAREM reste important dans les indications de l'AMM.
ASMR	Pas d'ASMR

Date de l'avis (motif de la demande)	27/09/2000 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - autres pathologies du corps entier (dont angiographie).
SMR	Important
ASMR	Non attribué en date de l'Avis
Etudes demandées	La Commission est dans l'attente des résultats de la réévaluation de la classe à laquelle appartient cette spécialité.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/11/2000 (Réévaluation)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ;

	- autres pathologies du corps entier.
SMR	Important
ASMR	Non attribué en date de l'Avis

Date de l'avis (motif de la demande)	20/01/1999 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - autres pathologies du corps entier.
SMR	Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM Taux de remboursement : 65%
ASMR	Non attribué en date de l'Avis.

Date de l'avis (motif de la demande)	24/09/1997 22/10/1997 04/03/1998 (Observations du labo sur l'avis de Renouvellement d'Inscription et nouveau libellé des indications)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour : - pathologies cérébrales et médullaires ; - pathologie du rachis ; - et autres pathologies du corps entier.
SMR	Le service médical rendu par DOTAREM justifie le maintien de sa prise en charge sous réserve d'une utilisation strictement limitée aux indications de l'AMM. Taux de remboursement : 65%
ASMR	Ces spécialités ne présentent pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge de ces nouvelles indications.
Commentaires	La Commission prend note de l'extension d'indication diagnostique à l'IRM du corps entier chez l'adulte et chez l'enfant.

Date de l'avis (motif de la demande)	05/07/1995 (Inscription sur la liste Sécurité sociale et Collectivités, seringue pré-remplie)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire: - pathologies encéphalique et rachidienne : tumeurs cérébrales, tumeurs du rachis et des enveloppes, hernies discales, pathologie infectieuse. - pathologie abdominale : tumeurs hépatiques primitives et secondaires. - pathologies ostéo-articulaire : tumeurs osseuses et des parties molles, pathologie synoviale.
SMR	Important
ASMR	Ce nouveau conditionnement [seringues pré-remplies] représente une amélioration du service médical rendu mineure de type IV en termes de commodité d'emploi.

Date de l'avis (motif de la demande)	06/06/1990 (Inscription sur la liste Sécurité sociale, flacons)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire: - pathologies encéphalique et rachidienne : tumeurs cérébrales, tumeurs du rachis et des enveloppes, hernies discales, pathologie infectieuse. - pathologie abdominale : tumeurs hépatiques primitives et secondaires. - pathologies ostéo-articulaire : tumeurs osseuses et des parties molles, pathologie synoviale.
SMR	Non applicable

ASMR	Non applicable
Date de l'avis (motif de la demande)	19/04/1989 (Inscription sur la liste agréée aux Collectivités, flacons)
Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire: - pathologies encéphalique et rachidienne : tumeurs cérébrales, tumeurs du rachis et des enveloppes, hernies discales, pathologie infectieuse. - pathologie abdominale : tumeurs hépatiques primitives et secondaires. - pathologies ostéo-articulaire : tumeurs osseuses et des parties molles, pathologie synoviale.
SMR	Proposition d'inscription sur la seule liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.
ASMR	Non applicable

▮ Précédentes évaluations de GADOVIST

Date de l'avis (motif de la demande)	18/12/2013 (Inscription extension d'indication)
Extension d'indication	GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, et chez l'enfant de 2 ans et plus , pour le : <ul style="list-style-type: none"> • 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). • GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.»
SMR	Important
ASMR	GADOVIST n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	05/09/2012 (Renouvellement d'inscription)
Extension d'indication	Gadovist est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus, pour le : <ul style="list-style-type: none"> - 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).
SMR	Important

Date de l'avis (motif de la demande)	19/01/2011 (Inscription extension d'indication)
Extension d'indication	Gadovist est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus , pour le : <ul style="list-style-type: none"> - 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).
SMR	Important
ASMR	Gadovist n'apporte 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	20/02/2008 (Inscription extension d'indication)
Extension d'indication	- Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. - Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) en angiographie. - 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.
SMR	Important
ASMR	ASMR de niveau V par rapport aux autres sels de gadolinium utilisés dans l'exploration abdominale (reins / foie).

Date de l'avis (motif de la demande)	29/11/2006 (Inscription sur la liste agréée aux Collectivités)
Indication	- Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. - Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) en angiographie.
SMR	Important
ASMR	ASMR de niveau V par rapport aux autres produits de la classe

D Précédentes évaluations de MULTIHANCE

Date de l'avis (motif de la demande)	19/11/2014 (Inscription extension d'indication)
Extension d'indication	« Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et indiqué dans : - IRM du sein, pour la détection des lésions malignes chez les patients pour lesquels un cancer du sein est connu ou suspecté, sur la base des résultats disponibles de mammographie ou d'échographie. »
SMR	Important
ASMR	La Commission considère que MULTIHANCE, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de performance diagnostique dans l'IRM du sein par rapport à MAGNEVIST.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/09/2013 (Inscription extension d'indication)
Extension d'indication	Imagerie du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans (modification de la rubrique « Posologie et mode d'administration »).

SMR	Le service médical rendu par MULTIHANCE est important en IRM du système nerveux central chez l'enfant de plus de 2 ans.
ASMR	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	14/03/2012 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et indiqué dans: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
SMR	Important

Date de l'avis (motif de la demande)	27/05/2009 (Inscription extension d'indication, pour les flacons)
Indication	Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et indiqué dans: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
SMR	Important.
ASMR	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 ARM. En conséquence, MULTIHANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres sels de gadolinium utilisés en ARM.

Date de l'avis (motif de la demande)	09/05/2007 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie et du système nerveux central (SNC). MULTIHANCE est indiqué pour la détection des lésions hépatiques chez

	les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu. MULTIHANCE est également indiqué pour 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.
SMR	Important
ASMR	En l'absence de démonstration d'une meilleure performance diagnostique de MULTIHANCE, la Commission de la Transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres produits de contraste à base de sels de gadolinium.

Date de l'avis (motif de la demande)	05/09/2001 (Extension d'indication Collectivités et sécurité sociale)
Extension d'indication	Produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie, pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu. MULTIHANCE est également indiqué pour 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.
SMR	Important
ASMR	Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.

Date de l'avis (motif de la demande)	03/03/1999 (Inscription)
Indication	Produit de contraste paramagnétique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie, pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu.
SMR	Important
ASMR	En l'absence de contrôle histologique et d'essai comparatif, aucune amélioration du service médical rendu ne peut être reconnue à MULTIHANCE par rapport à ENDOREM et TESLASCAN.

▮ Précédentes évaluations de PROHANCE

Date de l'avis (motif de la demande)	18/02/2015 (audition après l'avis du 19/11/2014) (Renouvellement de l'inscription et réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	Imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire chez l'adulte et l'enfant : - pathologies cérébrale et médullaire. - pathologie du rachis. - pathologies du corps entier.
SMR	Important
ASMR	Au vu des données disponibles, la Commission considère que PROHANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GADOVIST en termes d'efficacité et de tolérance.

Date de l'avis (motif de la demande)	05/01/2000 08/12/2004 18/11/2009 (Renouvellement d'inscription)
---	--

Indication	Imagerie par résonance magnétique nucléaire chez l'adulte et l'enfant : - pathologies cérébrale et médullaire. - pathologie du rachis. - pathologies du corps entier.
SMR	Important

Date de l'avis (motif de la demande)	2/12/1998 (Inscription)
Indication	Extension aux pathologies du corps entier chez l'adulte et l'enfant.
SMR	Important
ASMR	PROHANCE ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres produits de contraste paramagnétiques à base de gadolinium.

Date de l'avis (motif de la demande)	04/12/1996 (Inscription)
Indication	Imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire chez l'adulte et l'enfant : pathologies cérébrale et médullaire, pathologie du rachis.
SMR	Important
ASMR	PROHANCE ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres produits de contraste paramagnétiques à base de gadolinium.

¹ Société Française de Radiologie. Guide bon usage des examens d'imagerie médicale. Disponible en ligne : [URL] : <http://gbu.radiologie.fr/>

² EMEA. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents. Procedure N° EMEA/H/A-31/1097. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf

³ FDA. Drug Safety Communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. Sept 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm>

⁴ 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf)

⁵ 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

⁶ 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

⁷ Kramer JH, Arnoldi E et al. Dynamic and static magnetic resonance angiography of the supra-aortic vessels at 3.0 T: intraindividual comparison of gadobutrol, gadobenat dimeglumine, and gadoterate meglumine at equimolar dose. Invest Radiol 2013; 48:121-128.

⁸ Hansmann J, Michaely HJ et al. Enhancement characteristics and impact on image quality of two gadolinium chelates at equimolar doses for time-resolved 3-Tesla MR-angiography of the calf station. PLoS One 2014; 9(6).

⁹ Renz DM, Durmus T et al. Comparison of gadoteric acid and gadobutrol for detection as well as morphologic and dynamic characterization of lesions on breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging Invest Radiol 2014; 49:474-484.

¹⁰ Fallenberg EM, Renz DM et al. Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agents gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance imaging Eur Radiol 2015; 25:837-849.

-
- ¹¹ Budjan J, Ong M et al. CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-volume-interpolated breath-hold examination (VIBE) for dynamic liver imaging: comparison of gadoterate meglumine, gadobutrol and gadoxetic acid. *Eur J Radiol* 2014; 83:2007-2012.
- ¹² Shah DJ et Lim TH. Evaluation of meglumine gadoterate-enhanced MR angiography (MRA) compared with time-of-flight MRA in the diagnosis of clinically significant non-coronary arterial disease: a pooled analysis of data from two clinical trials. *Br J Radiol* 2012; 85:596-605.
- ¹³ Wagner M, Schilling R et al. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *Eur J Radiol* 2013; 23 :108-114.
- ¹⁴ Lin C, Luciani A et al. Multiple myeloma treatment response assessment with whole-body dynamic contrast-enhanced MR imaging *Radiology* 2010; 254:521-531.
- ¹⁵ Bali MA, Metens T et al. Tumoral and nontumoral pancreas: Correlation between quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging and histopathologic parameters. *Radiology* 2011; 261:456-466.
- ¹⁶ Veltman J, Stoutjesdijk M et al. Contrast-enhanced magnetic resonance of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions. *Eur. Radiol* 2008; 18:1123-33.
- ¹⁷ Emond S, Brunelle F et al. Gd-DOTA administration at MRI in children younger than 18 months of age: immediate adverse reactions. *Pediatr Radiol* 2011; 41:1401-6.
- ¹⁸ Ishiguchi T et Takahashi S. Safety of gadoterate meglumine (Gd-DOTA) as a contrast agent for magnetic resonance imaging : results of a post-marketing surveillance study in Japan. *Drug RD* 2010; 10:133-145.
- ¹⁹ Maurer M, Heine O et al. Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors: results in more than 84 000 patients. *Eur J Radiol* 2012; 81:885-890
- ²⁰ Anzalone N, Scarabino T et al. Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0m) and gadoterate meglumine (0.5m) at 0.1mmol gd/kg body weight in a clinical setting. *Eur J Radiol* 2013; 82:139-45.
- ²¹ Rasmus M, Bremerich J et al. Total-body contrast-enhanced MRA on a short wide-bore 1.5-T system: intra-individual comparison of Gd-BOPTA and Gd- DOTA. *Eur Radiol* 2008; 18:2265-73.
- ²² Papini GDE, Tritella S et al. Myocardial delayed enhancement using a single dose (0.1 mmol/kg) of gadobenate dimeglumine: contrast resolution versus intraventricular blood and viable myocardium. *Radiol Med* 2010; 115:693-701.
- ²³ Janus N, Launay-Vacher V et al. Prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in renal insufficiency patients: results of the FINEST study. *European Journal of Radiology* 2010; 73:357-9.
- ²⁴ Pennekamp W, Roggenland D et al. Intra-individual, randomized comparison of the MRI contrast agents gadobutrol and gadoterate in imaging the distal lower limb of patients with known or suspected osteomyelitis, evaluated in an off-site blinded read. *Eur Radiol* 2011; 21:1058-67.
- ²⁵ Haneder S, Attenberger UI et al. Comparison of 0.5M gadoterate and 1.0M gadobutrol in peripheral MRA: a prospective, single-center, randomized, crossover, double-blind study. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36:1213-21.
- ²⁶ Jung JW, Kang HR et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012; 264:414-22.
- ²⁷ Heinz-Peer G, Neruda A et al. Prevalence of NSF following intravenous gadolinium-contrast media administration in dialysis patients with endstage renal disease. *Eur J Radiol* 2010; 76:129-134.
- ²⁸ Radbruch A, Weberling LD et al Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology* 2015; 275:783-91.
- ²⁹ Khouri Chalouhi K, Papini GDE et al. Less is better? Intraindividual and interindividual comparison between 0.075 mmol/kg of gadobenate dimeglumine and 0.1 mmol/kg of gadoterate meglumine for cranial MRI. *Eur J Radiol* 2014; 83:1245-9.
- ³⁰ Weberling LD, Kieslich PJ et al Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced t1-weighted images after gadobenate dimeglumine administration. *Invest Radiol* 2015; 50:743-8.
- ³¹ Errante Y, Cirimele V et al. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol* 2014; 49:685-690.
- ³² Quattrocchi CC, Mallio CA et al. Gadodiamide and dentate nucleus t1 hyperintensity in patients with meningioma evaluated by multiple follow-up contrast-enhanced magnetic resonance examinations with no systemic interval therapy. *Invest Radiol* 2015; 50:470-2.
- ³³ McDonald RJ, McDonald JS, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015; 275:772-782.
- ³⁴ Ramalho J, Castillo M et al. High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents. *Radiology* 2015; 276:836-44.
- ³⁵ Kahn J, Posch H et al. Is there long-term signal intensity increase in the central nervous system on T1-weighted images after MR imaging with the hepatospecific contrast agent gadoxetic acid? A cross-sectional study in 91 patients. *Radiology*. 2017; 282:708-16.
- ³⁶ Briand Y, Neiss AC et Vitry A. Efficacy and safety of the macrocyclic complex Gd-DOTA in children: results of a multi-centre study. 29th congress of the European Society of Pediatric Radiology 1992, Budapest: R12.
- ³⁷ Neiss AC, Le Mignon MM et al. Efficacité et tolérance du DOTA-Gd lors d'une enquête multicentrique européenne. *Rev Im Med* 1991; 3 :383-387.

-
- ³⁸ Szucs-Farkas Z, Froehlich JM et al. 1.0- M gadobutrol versus 0.5-M gadoterate for peripheral magnetic resonance angiography: a prospective randomized controlled clinical trial. *JMRI* 2008; 27:1399-1405.
- ³⁹ Saake M, Langner S et al. MRI in multiple sclerosis: an intra-individual, randomized and multicentric comparison of gadobutrol with gadoterate meglumine at 3 T. *Eur Radiol* 2016; 26:820-8.
- ⁴⁰ Fabrega-Foster KE, Agarwal S et al. Efficacy and safety of gadobutrol-enhanced MRA of the renal arteries: Results from GRAMS (Gadobutrol-enhanced renal artery MRA study), a prospective, intraindividual multicenter phase 3 blinded study. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47:572-81.
- ⁴¹ Hoelter P, Lang S et al. Prospective intraindividual comparison of gadoterate and gadobutrol for cervical and intracranial contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Neuroradiology* 2017; 59:1233-9.
- ⁴² Sardanelli F, Gillian M et al. Gadobutrol-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Breast in the Preoperative Setting: Results of 2 Prospective International Multicenter Phase III Studies. *Invest Radiol* 2016; 51:454-61.
- ⁴³ Seidl Z, Vymazal J et al. Does higher gadolinium concentration play a role in the morphologic assessment of brain tumors? Results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobutrol versus gadobenate dimeglumine (the MERIT Study). *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:1050-8.
- ⁴⁴ Meta-analysis report for MULTIHANCE Wholebody indication. Document non publié, soumis par le laboratoire pour l'indication dans le corps entier.
- ⁴⁵ Knopp MV, Runge VM et al. Primary and secondary brain tumors at MR imaging: bicentric intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2004; 230:55-64.
- ⁴⁶ Colosimo C, Knopp MV et al. A comparison of Gd-BOPTA and Gd-DOTA for contrast-enhanced MRI of intracranial tumours. *Neuroradiology* 2004; 46:655-665.
- ⁴⁷ Maravilla KR, Maldjian JA, Schmalfuss IM, et al. Contrast enhancement of central nervous system lesions: multicenter intraindividual crossover comparative study of two MR contrast agents. *Radiology* 2006; 240:389-400.
- ⁴⁸ Rowley HA, Scialfa G et al. Contrast-enhanced MR imaging of brain lesions: a large-scale intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine versus gadodiamide. *AJNR* 2008; 29:1684-1691.
- ⁴⁹ Rumboldt Z, Rowley HA, Steinberg F, et al. Multicenter, double-blind, randomized, intra-individual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine in MRI of brain tumors at 3 tesla. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:760-767.
- ⁵⁰ Vaneckova M, Herman M et al. The Benefits of High Relaxivity for Brain Tumor Imaging: Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobenate Dimeglumine with Gadoterate Meglumine (The BENEFIT Study) *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36:1589-98
- ⁵¹ Pediconi F, Catalano C et al. Breast lesion detection and characterization at contrast-enhanced MR mammography: gadobenate dimeglumine versus gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2005; 237:45-56.
- ⁵² Pediconi F, Catalano C et al. Contrast-enhanced MR mammography: improved lesion detection and differentiation with gadobenate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1339-1346.
- ⁵³ Martincich L, Faivre-Pierret M et al. Multicenter, double-blind, randomized, intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for Breast MR imaging (DETECT Trial). *Radiology*, 2011; 258:396-408.
- ⁵⁴ Gilbert FJ, Van den Bosch HCM et al. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced breast MRI and gadopentetate dimeglumine-enhanced breast MRI with mammography and ultrasound for the detection of breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39:1272-86.
- ⁵⁵ Gerretsen SC, le Maire TF et al. Multicenter, double-blind, randomized, intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine for MR angiography of peripheral arteries. *Radiology* 2010; 255:988-1000.
- ⁵⁶ Prokop M, Schneider G et al. Contrast-enhanced MR Angiography of the renal arteries: blinded multicenter crossover comparison of gadobenate dimeglumine and gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2005 ; 234:399-408.
- ⁵⁷ Becker-Weidman DJ, Kalb B et al. Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging--comparison to prior same-center results after MR systems improvements. *Radiology* 2011; 261:824-33.
- ⁵⁸ Chavhan GB, Mann E et al. Gadobenate-dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging for hepatic lesions in children. *Pediatr Radiol* 2014; 44:1266-74.
- ⁵⁹ Jeong WK, Byun JH et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging in cirrhotic patients: quantitative and qualitative comparison of 1-hour and 3-hour delayed images. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33:889-97.
- ⁶⁰ Park Y, Kim SH et al. Gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI versus gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)-enhanced MRI for preoperatively detecting hepatocellular carcinoma: an initial experience. *Korean J Radiol* 2010; 11:433-40.
- ⁶¹ Vandecaveye V, De Keyzer F et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2009; 19:2456-66.
- ⁶² Del Frate C, Bazzocchi M, et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* 2002; 225:766-72.
- ⁶³ Morana G, Grazioli L et al. Solid hypervascular liver lesions: accurate identification of true benign lesions on enhanced dynamic and hepatobiliary phase magnetic resonance imaging after gadobenate dimeglumine administration. *Invest Radiol* 2011; 46:225-39.
- ⁶⁴ Pirovano G, Vanzulli A et al. Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1111-20.

-
- ⁶⁵ Roux M, Pigneur F et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42:1249-58.
- ⁶⁶ Gutierrez JE, Rosenberg M et al. Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study. *Magnetic Resonance Insights* 2015; 8:1–10.
- ⁶⁷ Baltzer PA, Dietzel M et al. Clinical MR mammography: impact of hormonal status on background enhancement and diagnostic accuracy. *Rofo* 2011; 183:441-7.
- ⁶⁸ Deray G, Rouviere O et al. Safety of meglumine gadoterate (Gd-DOTA)-enhanced MRI compared to unenhanced MRI in patients with chronic kidney disease (RESCUE study). *Eur Radiol* 2013; 23:1250-1259.
- ⁶⁹ Amet S, Launay-Vacher V et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients undergoing dialysis after contrast-enhanced magnetic resonance imaging with gadolinium-based contrast agents: the Prospective Fibrose Néphrogénique Systémique study. *Invest Radiol* 2014; 49:109-115.
- ⁷⁰ Gheuens, Daelemans R, Mesens S. Dialysability of gadoteric acid in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Invest Radiol* 2014; 49:505-508.
- ⁷¹ Tibussek D, Rademacher C et al. Gadolinium brain deposition after macrocyclic gadolinium administration: a pediatric case-control study. *Radiology*. 2017; 285:223-30.
- ⁷² Michaely HJ, Aschauer M et al. Gadobutrol in Renally Impaired Patients: Results of the GRIP Study. *Invest Radiol* 2017; 52:55-60.
- ⁷³ Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. Gadolinium based contrast agents. Medical imaging drugs advisory committee. Advisory committee briefing materials: available for public release. Disponible sur <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM574736.pdf>
- ⁷⁴ Endrikat J, Schwenke C, Prince MR. Gadobutrol for contrast-enhanced magnetic resonance imaging in elderly patients: review of the safety profile from clinical trial, post-marketing surveillance, and pharmacovigilance data. *Clin Radiol* 2015; 70:743-51.
- ⁷⁵ Endrikat J, Vogtlaender K et al. Safety of Gadobutrol. Results from 42 clinical phase II to IV studies and postmarketing surveillance after 29 million applications. *Invest Radiol* 2016; 51:537-43.
- ⁷⁶ Prince MR, Lee HG. Safety of gadobutrol in over 23,000 patients: the GARDIAN study, a global multicentre, prospective, non-interventional study. *Eur radiol* 2017; 27:286-295
- ⁷⁷ Abujudeh HH, Kaewlai R et al. Nephrogenic systemic fibrosis after gadopentetate dimeglumine exposure: case series of 36 patients. *Radiology* 2009; 253:81-89.
- ⁷⁸ Spinazzi A. MRI Contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *MRI Bioeffects, Safety, and Patient Management*. Playa Del Rey, CA: Biomedical Research Publishing Group 2013; 256-81.
- ⁷⁹ McDonald RJ, McDonald JS, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015; 275:772-782.
- ⁸⁰ McDonald RJ, McDonald JS et al. Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates. *Radiology* 2017a 19:161594.
- ⁸¹ McDonald RJ, McDonald JS et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology* 2017b 27:161595
- ⁸² Sanyal S, Marckmann P et al. Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis- an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3616-26.
- ⁸³ Murata N, Gonzalez-Cuyar LF et al. Macrocyclic and other non-Group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function. *Invest Radiol* 2016; 51: 447-53.
- ⁸⁴ Xia D, Davis RL et al. Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumours: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy. *Acta Radiol* 2010; 51:1126-36.
- ⁸⁵ Fakhran S, Alhilali L et al. Assessment of rates of acute adverse reactions to gadobenate dimeglumine: review of more than 130,000 administrations in 7.5 years. *AJR* 2015; 204:703-706.
- ⁸⁶ Détail du programme d'étude disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108378>
- ⁸⁷ Boyd AS, Sanyal S, Abraham JL. Tissue gadolinium deposition and fibrosis mimicking nephrogenic systemic fibrosis (NSF)-subclinical nephrogenic systemic fibrosis? *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:337-42.
- ⁸⁸ High WA, Ranville JF et al. Gadolinium deposition in nephrogenic systemic fibrosis: an examination of tissue using synchrotron x-ray fluorescence spectroscopy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:38-44.
- ⁸⁹ Roberts DR, Lindhorst SM et al. High levels of gadolinium deposition in the skin of a patient with normal renal function. *Invest Radiol* 2016; 51:280-89.
- ⁹⁰ Thakral C, Abraham JL. Automated scanning electron microscopy and x-ray microanalysis for in situ quantification of gadolinium deposits in skin. *J Electron Microscop* 2007 ; 56:181-7.
- ⁹¹ Soulez G, Bloomgarden DC et al. Prospective cohort study of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 3-5 chronic kidney disease undergoing MRI with injected gadobenate dimeglumine or gadoteridol. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205:469-78.

-
- ⁹² Martin DR, Krishnamoorthy SK et al. Decreased incidence of NSF in patients on dialysis after changing gadolinium contrast-enhanced MRI protocols. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:440-446.
- ⁹³ Altun E, Martin DR et al. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy--report from two U.S. universities. *Radiology* 2009; 253:689-696.
- ⁹⁴ Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243:148-157.
- ⁹⁵ Abujudeh HH, Rolls H, Kaewlai R, Agarwal S, Gebreananya ZA, Saini S, Schaefer PW, Kay J Retrospective assessment of prevalence of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) after implementation of a new guideline for the use of gadobenate dimeglumine as a sole contrast agent for magnetic resonance examination in renally impaired patients. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30:1335-40.
- ⁹⁶ Bryant BJ, Broome DR. Evaluation of the incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients with moderate renal insufficiency administered gadobenate dimeglumine for MRI. *Clinical Radiology* 2009; 64:706-13.
- ⁹⁷ Nandwana S.B., Moreno C.C et al. Gadobenate Dimeglumine administration and NSF Is there a real risk in patients with impaired renal function *Radiology* 2015; 276:741-7.
- ⁹⁸ Shaffer KM, Parikh MR et al. The renal safety of intravenous gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in patients awaiting liver transplantation liver transplantation 2015; 21:1340-6.
- ⁹⁹ Spinazzi A. MRI Contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *MRI Bioeffects, Safety, and Patient Management*. Playa Del Rey, CA: Biomedical Research Publishing Group 2013; 256-81.
- ¹⁰⁰ Bruce R, Wentland AL et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis using gadobenate dimeglumine in 1423 patients with renal insufficiency compared with gadodiamide. *Invest Radiol* 2016; 51:701-5
- ¹⁰¹ Schneider G, Schürholz H et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children. *Pediatr Radiol* 2013; 43:202-11.
- ¹⁰² Reilly RF. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:747-51.
- ¹⁰³ Sanyal R, Stidham JP et al. Single center experience with 1,585 injections of gadoteridol in patients with renal dysfunction. Presented at the Radiological Society of North America, December 2013, Chicago, Illinois, USA. [Conference Abstract].
- ¹⁰⁴ Kanda T, Fukusato T et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology* 2015; 276:228-32.
- ¹⁰⁵ Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol* 2004; 39:138-42.
- ¹⁰⁶ White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol* 2006; 41:272-78.
- ¹⁰⁷ Darrah TH, Prutsman-Pfeiffer JJ et al. Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics* 2009; 1:479-88.
- ¹⁰⁸ Morgan DE, Spann JS et al. Assessment of adverse reaction rates during gadoteridol-enhanced MR imaging in 28,078 patients. *Radiology* 2011; 259:109-16.
- ¹⁰⁹ Birka M, Wentker KS et al. Diagnosis of nephrogenic systemic fibrosis by means of elemental bioimaging and speciation analysis. *Anal Chem*. 2015; 87:3321-28.
- ¹¹⁰ Ray JG, Vermeulen MJ et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316:952-61.
- ¹¹¹ Neri E, Bali MA et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur Radiol* 2016; 26:921-31.