

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Produit de contraste à base de gadolinium :

DOTAREM (acide gadotérique)

GADOVIST (gadobutrol)

MULTIHANCE (acide gadobénique)

PROHANCE (gadotéridol)

Intérêt clinique important dans l'angiographie et l'imagerie par résonance magnétique et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie diagnostique.

L'essentiel

- ▶ Les produits de contraste à base de gadolinium sont utilisés dans différentes indications chez l'adulte et chez l'enfant selon les médicaments : angiographie, imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens, des reins, du foie et du corps entier. MULTIHANCE est indiqué uniquement dans l'IRM du foie. Ils ne doivent être utilisés que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste.
- ▶ Compte tenu de la structure de MULTIHANCE, le gadolinium s'accumule en plus grande quantité et pendant une durée plus longue qu'avec DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE de structure différente.
- ▶ Dans l'IRM du foie, en phase dynamique précoce il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les 4 produits de contraste. MULTIHANCE est le seul produit de contraste ayant une place dans l'IRM du foie, en phase tardive avec captation hépatocytaire. Dans les autres indications, MULTIHANCE n'a pas d'AMM et les études n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE.
- ▶ Très peu de cas de fibrose néphrogénique systémique ont été rapportés et aucune nouvelle donnée sur l'accumulation de gadolinium dans le cerveau n'est disponible.

Stratégie thérapeutique

- 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 » qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.
- Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium, ces produits de contraste sont à utiliser uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée.
- Les produits de contraste permettent l'obtention d'une part d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et d'autre part de données fonctionnelles avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (spécifique à MULTIHANCE).
- Dans l'IRM du foie, en phase dynamique précoce il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les 4 produits de contraste. MULTIHANCE est le seul produit de contraste ayant une place dans l'IRM du foie, en phase tardive avec captation hépatocytaire.
- Dans les autres indications, MULTIHANCE n'a pas d'AMM, et les études n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE.

■ Place des médicaments dans la stratégie thérapeutique

DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE sont des médicaments de 1^e intention lorsqu'un examen par IRM (au niveau cérébral, médullaire, du rachis ou du corps entier) avec produit de contraste est nécessaire.

MULTIHANCE est un médicament de 1^e intention lorsqu'une IRM du foie avec produit de contraste est nécessaire.

Données cliniques

- Dans l'ensemble des indications (système nerveux central, angiographie, imagerie du sein, imagerie du foie), les méthodologies des 12 études retenues sont souvent de faible qualité (étude rétrospective, multiplicité des critères étudiés sans répartition du risque α) et ne permettent pas de tirer de conclusion robuste sur des différences entre les médicaments réévalués en termes de performances diagnostiques. L'absence d'évaluation de l'impact sur la décision thérapeutique et les conséquences pour le patient ne permettent pas d'apporter de nouvelle donnée 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 en termes de performance diagnostique d'un des produits de contraste étudiés par rapport aux autres.
- En complément des données de pharmacovigilance, 25 études de tolérance ont été analysées :
 - 6 études de tolérance pour DOTAREM. Aucun cas de fibrose néphrogénique systémique (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 et aucune conséquence clinique d'accumulation de gadolinium n'a été observée.
 - 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ces spécialités est important dans leurs indications respectives.
- DOTAREM, GADOVIST et PROHANCE apportent une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) dans la stratégie diagnostique.
MULTIHANCE apporte une ASMR IV, mineure, par rapport aux autres produits de contraste, dans l'IRM du foie.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 juillet 2018 (CT-14741)
disponible sur www.has-sante.fr

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

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