

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 novembre 2014

MULTIHANCE, solution injectable

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 347 412 9 6)

Flacon de 15 ml (CIP : 34009 347 413 5 7)

Flacon de 20 ml (CIP : 34009 347 414 1 8)

MULTIHANCE, solution injectable, seringue pré-remplie

Seringue pré-remplie de 10 ml (CIP : 34409 388 796 6 7)

Seringue pré-remplie de 15 ml (CIP : 34009 388 797 2 8)

Seringue pré-remplie de 20 ml (CIP : 34009 388 798 9 6)

Laboratoire BRACCO IMAGING France

| | |
|----------------------|--|
| DCI | gadobénate de diméglumine |
| Code ATC (2013) | V08CA08 (Produits de contraste paramagnétique) |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « 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. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | MULTIHANCE est comme les autres produits de contraste à base de gadolinium, un produit de première intention lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire, sa place vis-à-vis des autres produits de contraste dans la stratégie diagnostique du cancer du sein n'est pas précisée dans les recommandations nationales et internationales. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 2 juin 1998 (flacons) Date initiale (procédure décentralisée) : 31 octobre 2008 (seringues pré-remplies) Date d'octroi de l'extension d'indication : 17/06/2013 MULTIHANCE fait l'objet d'un PGR au niveau européen au même titre que l'ensemble des produits de contrastes à base de gadolinium : Risque identifié de fibrose systémique néphrogénique (FSN). |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classification ATC | 2013 V Divers V08 Produits de contraste V08C Produits de contraste pour IRM V08CA Produits de contraste paramagnétiques V08CA08 acide gadobénique |

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription des spécialités MULTIHANCE 10, 15 et 20 mg en solution injectable (flacons et seringues pré-remplies), dans une nouvelle indication, dans l'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 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique, à base de sel de gadolinium, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Pour rappel, la Commission a déjà évalué les spécialités MULTIHANCE. Ses conclusions ont été :

- le 03/03/1999, dans l'indication « IRM du foie pour la détection des lésions hépatiques lorsqu'un cancer hépatique secondaire ou primitif (carcinome hépatocellulaire) est suspecté ou connu », un SMR important et une ASMR V,
- le 05/09/2001 dans l'indication « 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 », un SMR important et une ASMR V,
- le 27/05/2009 dans l'indication « Angiographie par résonance magnétique où il améliore l'exactitude diagnostique pour la détection de la maladie vasculaire sténo-occlusive cliniquement significative lorsqu'une maladie vasculaire des artères abdominales ou périphériques est suspectée ou connue », un SMR important et une ASMR V.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est uniquement à usage diagnostique.

MultiHance est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM), indiqué dans le cadre de :

Flacons et seringues préremplies :

- 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.
- **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.**

Flacons :

- 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.

04 POSOLOGIE

« IRM du sein :

La dose recommandée chez l'adulte est de 0,1 mmol/kg de poids corporel, soit 0,2 ml/kg de la solution 0,5 M.

Populations particulières :

Insuffisants rénaux :

L'administration de MultiHance doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi). Si l'administration de MultiHance ne peut être évitée, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel lorsqu'elle est administrée pour une IRM du cerveau et de la moelle épinière, une ARM ou une IRM du sein et la dose ne doit pas excéder 0,05 mmol/kg de poids corporel lorsqu'elle est administrée pour une IRM du foie. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de MultiHance ne doivent pas être répétées, sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins sept jours.

Sujets âgés (à partir de 65 ans) :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Enfants :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

[...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'IRM du sein, a pour objectif la détection des lésions malignes chez les patients pour lesquels un cancer du sein est connu ou suspecté, sur la base des résultats de mammographie ou d'échographie, disponibles. Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.

Les besoins diagnostiques sont couverts par l'utilisation d'autres produits à base de gadolinium déjà disponibles sur le marché (cf. Chapitre comparateurs).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique Oui / non | Indication** | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|--|--|-------------------------------------|-----------|--|----------------------------|
| DOTAREM (acide gadotérique) Laboratoire GUERBET | Oui : produits de contraste – sels de gadolinium | Imagerie par résonance magnétique pour : pathologies du corps entier (dont angiographie). | 18/12/2013 | Important | 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. | Oui |
| MAGNEVIST (acide gadopentétique) Laboratoire BAYER | Oui | Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour les : explorations du corps entier | 05/01/2011 | Important | - | Oui |
| MAGNEGITA (acide gadopentétique) Laboratoire AGFA Healthcare | Oui | Imagerie par résonance magnétique nucléaire pour les : explorations du corps entier | Non évalué (générique de MAGNEVIST) | | | |
| OMNISCAN (gadodiamide) Laboratoire GE Healthcare | Oui | Imagerie par résonance magnétique nucléaire : Autres pathologies du corps entier (dont celles nécessitant une exploration par angiographie). | 05/12/2012 | Important | - | Oui |
| PROHANCE (gadoteridol) Laboratoire BRACCO Imaging France | Oui | Imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire chez l'adulte et l'enfant : Pathologies du corps entier. | 18/11/2009 | Important | Avis du 04/12/1996 : PROHANCE ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres produits de contraste paramagnétiques à base de gadolinium. | Oui |

| | | | | | | |
|--|-----|--|------------|-----------|--|-----|
| GADOVIST (gadobutrol) Laboratoire BAYER | Oui | Imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier. | 18/12/2013 | Important | GADOVIST n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives disponibles. | Oui |
|--|-----|--|------------|-----------|--|-----|

*classe pharmaco-thérapeutique

**indication concernée parmi les différentes indications du libellé d'AMM de chaque comparateur

06.2 Autres technologies de santé

L'examen du sein peut également être effectué par mammographie et par échographie mammaire, tel qu'il est précisé dans le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale¹ (guide réalisé par la Société française de radiologie (SFR), la Société française de biophysique et de médecine nucléaire (SFBMN), avec l'aide de professionnels appartenant à diverses spécialités médicales et chirurgicales, désignés par leurs sociétés savantes. Son élaboration a pu bénéficier du soutien de l'Autorité de Sécurité Nucléaire (ASN), ainsi que de la Haute Autorité de Santé (HAS)).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont représentés par l'ensemble des médicaments diagnostiques utilisés en IRM, à base de sels de gadolinium et cités dans le tableau ci-dessus.

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE |
|--------------------|--|
| | OUI/NON Si non pourquoi |
| Allemagne | Oui – 100% à l'hôpital, 50% en ville |
| Autriche | Oui – patients externes : 100% patients hospitalisés : 25% par INAMI et 75% via un forfait |
| Belgique | Non – Inclus dans le budget régional de la santé |
| Danemark | Oui – 40% (flacons) |
| Espagne | Seringues : en cours |
| Finlande | Non – Inclus dans le budget départemental de la santé |
| Grèce | Oui – 75% |
| Hongrie | Oui |
| Irlande | Non – Inclus dans le budget régional de la santé |
| Italie | Non – produit hospitalier |
| Norvège | Non – Inclus dans le budget régional de la santé |
| Pays-Bas | Oui – forfait |
| Pologne | Non – inclus dans le coût de l'examen |
| Portugal | Non |
| République Tchèque | Oui |
| Roumanie | Non |
| Royaume-Uni | Non – Inclus dans le budget départemental de la santé |
| Slovénie | Non – inclus dans le coût de l'examen |
| Suède | Non – Inclus dans le budget régional de la santé |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication, le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée, croisée, en double aveugle, ayant comparé le gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) au gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST) : étude DETECT (MH-131)².

Le laboratoire a également fourni 3 études issues de la littérature qui ont comparé le gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) à d'autres sels de gadolinium dans le diagnostic du cancer du sein.

8.1.1 Etude DETECT (MH-131)

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, croisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité en termes de sensibilité dans la détection des lésions malignes du sein sur la base des résultats anatomopathologiques (diagnostic standard de référence), du gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) versus gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST), chez 162 patientes ayant une lésion suspectée ou avérée de cancer du sein après examen par mammographie et/ou échographie mammaire.

Schéma diagnostique

Les patientes incluses dans l'essai ont été randomisées en deux groupes A et B avant tout examen par IRM. Les patientes du groupe A recevaient le gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) en produit de contraste pour le premier examen par IRM puis le gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST) pour le second examen par IRM. Les patientes du groupe B recevaient les deux mêmes produits de contraste dans l'ordre inverse.

Les premières et secondes procédures d'IRM devaient être séparées par un intervalle minimum de 48 h (afin de garantir l'élimination du produit à l'essai) et maximal de 14 jours (afin de minimiser le risque de progression de la maladie et ainsi éviter tout biais de progression).

L'ensemble de ces procédures a été réalisé avec des appareils IRM à champ de 1,5 Tesla.

La réalisation des deux procédures successives chez chaque patiente a été réalisée avec le même équipement technique et en utilisant les mêmes paramètres d'imagerie.

Les patientes recevaient une injection IV de 0,1 mmol/kg (soit 0,2 ml/kg) de MULTIHANCE 0,5 M ou de MAGNEVIST 0,5M, soit manuellement sur environ 10 s, soit par injecteur automatique (1 à 2 ml/s), suivie d'un bolus de 20 à 30 ml de solution de chlorure de sodium.

La lecture de l'ensemble des images a été faite en aveugle, hors sites investigateurs, dans un laboratoire centralisé, séparément par trois lecteurs indépendants.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- femmes >18 ans,
- avec ≥ 1 lésion(s) suspectée(s) ou avérée(s) de cancer du sein en se basant sur soit la mammographie (ACR BI-RADS 3, 4 ou 5)³ réalisée dans les 30 jours précédant la 1ère

² Martincich L, Faivre-Pierret M, Zechmann CM, Corcione S, van den Bosch HC, Peng WJ 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

³ Classification ACR BI-RADS de l'American College of Radiology : Système de classement des images radiologiques, recommandé pour le dépistage du cancer du sein, et permettant de proposer une conduite à tenir adaptée en fonction de ce classement de ACR 1 à ACR 5 selon la probabilité de malignité.

procédure, et/ou échographie (ACR BI-RADS 3, 4 ou 5)³ réalisée dans les 30 jours précédant la 1ère procédure,

- pour lesquelles était prévue une analyse histologique de lésion(s) mammaire(s) par au moins l'une des modalités suivantes : biopsie non chirurgicale (dont biopsie à l'aiguille par trocart, assistée par aspiration ou par forage) réalisée dans les 14 jours suivant, mais pas moins de 2 heures après la seconde procédure, et/ou chirurgie du sein (incluant biopsie chirurgicale, tumorectomie ou mastectomie) réalisée dans les 30 jours suivant, mais pas moins de 24 heures après la seconde procédure.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :

- Poids > 100 kg,
- femmes enceintes ou allaitantes,
- antécédents de radiothérapie du sein concerné dans les 18 mois précédant le premier examen,
- antécédents de chirurgie mammaire pour une lésion maligne dans les 2 ans précédant le premier examen ou pour une lésion bénigne dans les 12 mois précédant le premier examen,
- claustrophobie sévère.

Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal était la sensibilité de l'IRM pour la détection de lésions malignes du sein, c'est-à-dire la capacité du test à correctement diagnostiquer les patientes ayant des lésions malignes du sein (Taux de détection des lésions malignes du sein).

Pour rappel : **Sensibilité = VP/ (VP + FN)***

*VP= vrai positifs, FN= faux négatifs

Critères de jugements secondaires

Parmi les principaux critères secondaires :

- les autres paramètres de performance diagnostique pour visualiser les lésions (spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative),
- paramètres de performance diagnostique (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) pour identifier les régions avec lésions malignes / bénignes du sein,
- la concordance inter-lecteurs pour définir la nature des lésions (bénigne ou maligne) : fiabilité/reproductibilité du test,
- tolérance.

Analyse statistique

Dans l'hypothèse d'une sensibilité (Taux de détection de cancer) de 75% pour l'IRM avec MAGNEVIST et de 90% pour l'IRM avec MULTIHANCE, soit une différence de sensibilité attendue de 15% entre les deux produits de contraste et dans l'hypothèse de 25% de paires discordantes et chaque patiente ayant une lésion maligne, un nombre de 103 patientes évaluables était nécessaire pour atteindre une puissance de 90% en test bilatéral avec un seuil de significativité de 0,05. Considérant un pourcentage d'interruption de l'essai de 20%, un total de 130 sujets inclus était requis.

Au total, 166 patientes ont été incluses dans cette étude, dont 162 randomisées et ayant reçu au moins un produit à l'essai. Parmi ces patientes, 153 ont eu au moins une IRM et avaient un diagnostic standard de référence disponible.

Pour l'analyse en termes de lésions, 136 patientes randomisées ont eu les deux IRM et avaient un diagnostic standard de référence disponible, 142 patientes randomisées ont eu au moins une IRM avec injection de MULTIHANCE et avaient un diagnostic standard de référence disponible, et enfin 143 patientes randomisées ont eu au moins une IRM avec injection de MAGNEVIST et avaient un diagnostic standard de référence disponible.

Pour l'analyse en termes de régions mammaires (dix régions par sein), 138 patientes randomisées ont eu les deux IRM et avaient un diagnostic standard de référence disponible, 145 patientes randomisées ont eu au moins une IRM avec injection de MULTIHANCE et avaient un diagnostic standard de référence disponible, et enfin 145 patientes randomisées ont eu au moins une IRM avec injection de MAGNEVIST et un diagnostic standard de référence disponible.

Résultats :

Entre juillet 2007 et mai 2009, 162 patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1 et ont reçu au moins une dose de produit de contraste (MULTIHANCE ou MAGNEVIST).

L'âge moyen des patientes était de 52,8 ans, et leur poids moyen de 67 kg. Le pourcentage de patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein était de 31,5% (51/162) et le pourcentage de patientes non ménopausées était de 39,5% (64/162).

Deux séries d'analyse statistique ont été conduites :

- une analyse statistique appariée : analyse des patientes ayant des séries d'images avec les deux produits à l'essai (et un diagnostic standard de référence), considérée comme l'analyse principale.
- une analyse statistique non appariée : analyse de toutes les patientes ayant des séries d'images avec au moins un produit à l'essai (et un diagnostic standard de référence).

Critère de jugement principal

Après lecture des images par les trois lecteurs indépendants, chaque lésion était classée de la manière suivante :

- vrai positif (VP) : lésion maligne à la fois en IRM et sur l'histopathologie
- faux positif (FP) : lésion maligne en IRM mais bénigne sur l'histopathologie
- vrai négatif (VN) : lésion bénigne à la fois en IRM et sur l'histopathologie
- faux négatif (FN) : lésion non vue ou bénigne en IRM et maligne sur l'histopathologie

A noter que 7 patientes, ne présentant aucune lésion sur le diagnostic standard ont été exclues (l'exclusion de ces patientes est discutable car elles auraient pu être classées parmi les VN ou les FP selon le résultat de l'IRM).

Dans l'analyse statistique appariée (n=136), la sensibilité de l'examen par IRM pour la détection des lésions malignes du sein a été supérieure pour MULTIHANCE (91,7% à 94,4%) versus MAGNEVIST (79,9% à 83,3%), (p≤0,003).

Dans l'analyse statistique non appariée (n=142 pour MULTIHANCE et n=143 pour MAGNEVIST), la sensibilité de l'examen par IRM pour la détection des lésions malignes du sein a été supérieure pour MULTIHANCE (89,0% à 93,5%) versus MAGNEVIST (79,1% à 83,0%), (p≤0,003).

Critères de jugement secondaires

Performances diagnostiques au niveau lésionnel :

- Dans l'analyse statistique appariée (n=136) :

- La spécificité de l'examen par IRM pour la détection des lésions malignes du sein (Sp = capacité du test à correctement diagnostiquer les patients n'ayant pas de lésion) n'a pas été supérieure pour MULTIHANCE versus MAGNEVIST pour les lecteurs 1 (59,7% versus 48,6%, p=0,074) et 2 (63,9% versus 58,3%, p=0,157) et n'a été supérieure que pour le lecteur 3 (66,7% versus 30,6%, p<0,0001).
- La valeur prédictive positive de l'examen par IRM pour la détection des lésions malignes du sein (VPP = probabilité que la lésion maligne soit présente en cas de positivité du test) a été supérieure pour MULTIHANCE (82,0% à 85,0%) versus MAGNEVIST (70,6% à 79,5%), (p≤0,0057).
- Valeur prédictive négative de l'examen par IRM pour la détection des lésions malignes du sein (VPN = probabilité que la lésion maligne soit absente en cas de négativité du test) a été supérieure pour MULTIHANCE (78,2% à 85,7%) versus MAGNEVIST (47,8% à 60,0%), (p<0,001).

- Dans l'analyse statistique non appariée (n=142 pour MULTIHANCE et n=143 pour MAGNEVIST):
 - La spécificité de l'examen par IRM n'a pas été supérieure pour MULTIHANCE versus MAGNEVIST pour les lecteurs 1 (58,9% versus 47,3%, p=0,074) et 2 (64,4% versus 56,8%, p=0,157) et n'a été supérieure que pour le lecteur 3 (65,8% versus 29,7%, p<0,0001).
 - VPP : supérieure pour MULTIHANCE (82,0% à 85,2%) versus MAGNEVIST (70,9% versus 79,4%), (p≤0,003).
 - VPN : supérieure pour MULTIHANCE (71,7% à 82,8%) versus MAGNEVIST (45,8% à 58,3%), (p≤0,001).

Performances diagnostiques au niveau des régions mammaires :

- Dans l'analyse statistique appariée (n=138) :
 - La sensibilité de l'examen par IRM pour la détection des régions mammaires avec lésions malignes a été supérieure pour MULTIHANCE (92,8% à 96,4%) versus MAGNEVIST (82,7% versus 85,6%), (p≤0,001).
 - La spécificité de l'examen par IRM pour la détection des régions mammaires avec lésions malignes a été supérieure pour MULTIHANCE (96,7% à 99,0%) versus MAGNEVIST (93,6% versus 97,8%), (p≤0,009).
 - VPP : supérieure pour MULTIHANCE (76,6% à 90,9%) versus MAGNEVIST (60,1% versus 81,0%), (p≤0,0002).
 - VPN : supérieure pour MULTIHANCE (99,2% à 99,6%) versus MAGNEVIST (98,1% à 98,3%), (p<0,0001).
- Dans l'analyse statistique non appariée (n=145) :
 - La sensibilité de l'examen par IRM a été supérieure pour MULTIHANCE (91,1% à 95,2%) versus MAGNEVIST (81,2% versus 84,6%), (p≤0,001).
 - La spécificité de l'examen par IRM a été supérieure pour MULTIHANCE (93,8% à 97,8%) versus MAGNEVIST (70,9% versus 79,4%), (p≤0,009).
 - VPP : supérieure pour MULTIHANCE (77,2% à 91,1%) versus MAGNEVIST (60,9% versus 80,7%), (p≤0,0002).
 - VPN : supérieure pour MULTIHANCE (99,0% à 99,4%) versus MAGNEVIST (97,8% à 98,1%), (p≤0,0003).

La concordance inter-lecteurs pour la caractérisation correcte des lésions détectées (maligne/bénigne) a été calculée et résumée par le pourcentage de concordance inter-lecteurs. Le niveau de fiabilité du test a été estimé pour chaque produit à l'essai avec le coefficient Kappa (qui représente la concordance observée inter-lecteurs corrigée par la concordance liée au hasard), ce coefficient détermine la reproductibilité du test diagnostique.

La concordance observée pour les 3 lecteurs pour la détection/évaluation des lésions du sein (bénigne/maligne/non détectée/techniquement inadéquate) : était de 76,7% pour MULTIHANCE et de 66,5% pour MAGNEVIST.

La valeur de kappa était de 0,69 pour MULTIHANCE (niveau de concordance/fiabilité « bon » selon la classification de Landis et Koch⁴, car compris entre 0,61 et 0,80) et de 0,58 pour MAGNEVIST (niveau de concordance/fiabilité « modéré » car compris entre 0,41 et 0,60).

⁴ Classification Landis, Koch, 1977 : échelle comprise entre <0 et 1 permettant d'interpréter la valeur du coefficient Kappa : plus le coefficient Kappa se rapproche de 1, meilleure est la fiabilité du test.

8.1.2 Données issues de la littérature

Le laboratoire a fourni deux études^{5,6} ayant pour objectif de comparer l'efficacité du gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) au gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST) en termes de performances diagnostiques. Le schéma diagnostique croisé de ces deux études est similaire au schéma de l'étude DETECT (présentée ci-dessus). Compte tenu du faible nombre de patientes incluses dans ces deux études (n<60 patientes), il n'est pas possible de conclure sur la supériorité d'un des deux produits de contraste en termes de performances diagnostiques. Ces deux études ne seront donc pas développées dans cet avis.

Le laboratoire a fourni une étude⁷ ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité en termes de sensibilité dans la détection des lésions malignes et bénignes du sein sur la base des résultats anatomopathologiques (diagnostic standard de référence), du gadobutrol (GADOVIST) par rapport au gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) chez 72 patientes ayant une lésion maligne avérée de cancer du sein après biopsie. Il s'agit d'un schéma croisé (comparaison intra-patiente) : les patientes incluses dans l'essai ont été randomisées en deux groupes avant tout examen par IRM. Ces patientes ont ensuite reçu dans un ordre inverse selon le groupe de randomisation le gadobutrol ou le gadobénate de diméglumine lors d'un premier examen par IRM puis le second sel de gadolinium lors du second examen IRM 24h à 7 jours plus tard. Au total, la non-infériorité a été démontrée, il n'apparaît pas de différence entre ces deux molécules en termes de sensibilité dans la détection des lésions malignes et bénignes du sein (0,82 versus 0,81, p=0,79).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude DETECT (MH-131)

Les données de tolérance ont été analysées chez l'ensemble des patientes ayant reçu au moins un des deux produits de contraste, les effectifs ont été les suivants :

- Patientes ayant reçu au moins une injection de MULTIHANCE (gadobénate de diméglumine) : n = 158/162 patientes randomisées.
- Patientes ayant reçu au moins une injection de MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) : n = 155/162 patientes randomisées.

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 5,7% (9/158 patientes) dans le groupe MULTIHANCE et de 5,2% (8/155 patientes) dans le groupe MAGNEVIST.

Il n'y a eu aucun arrêt de traitement pour événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été (MULTIHANCE versus MAGNEVIST) :

- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements (0% versus 3,2%),
- troubles de l'équilibre et vertiges (1,9% versus 0,6%),
- troubles du système nerveux : fatigue, dysgueusie, céphalées (1,9% versus 2,6%).

En termes de surveillance des signes vitaux à 1h post-contraste, il a été enregistré une augmentation ou une diminution de la pression artérielle systolique ≥ 15 mm Hg chez 11,6% des patients ayant reçu MULTIHANCE versus 13,0% des patients ayant reçu MAGNEVIST. Il a également été enregistré une augmentation ou une diminution de la pression artérielle diastolique ≥ 10 mm Hg chez 25,8% des patientes ayant reçu MULTIHANCE versus 24,7% des patientes ayant reçu MAGNEVIST. Enfin, une augmentation ou une diminution de la fréquence cardiaque \geq

⁵ Pediconi F, Catalano C, Occhiato R, et al. Breast lesion detection and characterization at contrast-enhanced MR mammography: gadobenate dimeglumine versus gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2005;237:45-56

⁶ Pediconi F, Catalano C, Padula S, et al. Contrast-Enhanced MR Mammography: Improved lesion detection and differentiation with gadobenate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1339-1346

⁷ Pediconi F, Kubik-Huch R, Chilla B, et al. Intra-individual randomised comparison of gadobutrol 1.0 M versus gadobenate dimeglumine 0.5 M in patients scheduled for preoperative breast MRI. *Eur Radiol.* 2013;23:84-92.

20 battements/min a été enregistré chez 2,6% des patientes ayant reçu MULTIHANCE versus 3,2% des patientes ayant reçu MAGNEVIST.

Il n'a pas été détecté de modification de l'intervalle QT corrigé (formule de Bazett et formule de Fridericia) dépassant 60 ms après MULTIHANCE ni après MAGNEVIST au niveau du tracé ECG enregistré une heure après l'administration du produit par comparaison au tracé avant cette administration.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport de pharmacovigilance couvrant la période du 01/12/2009 au 30/11/2012.

Au total vingt décès ont été déclarés au cours de cette période, le lien de causalité n'a pas été directement établi entre l'utilisation de MULTIHANCE et la survenue de ces décès. Parmi ces vingt cas, cinq sont consécutifs à un choc anaphylactique.

Par ailleurs, 9 nouveaux cas de cas de fibrose néphrogénique mixte (cas pour lequel le patient a reçu plusieurs produits de contraste à base de gadolinium) ont été déclarés, une issue fatale a été déclarée pour 2 de ces cas.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été émis au cours de cette période.

8.2.3 Tolérance spécifique

Depuis 2006, les données internationales de pharmacovigilance ont permis de mettre en évidence une association entre la survenue d'une maladie systémique, la fibrose néphrogénique systémique (FNS) et une exposition aux chélates de gadolinium. La FNS est une complication retardée (délai médian d'apparition de 5 semaines après l'exposition), rare (400 à 700 cas répertoriés dans le monde à ce jour selon les sources^{8,9}) et potentiellement mortelle des produits de contraste à base de gadolinium. Elle touche les sujets insuffisants rénaux et se caractérise par une fibrose cutanée pouvant s'étendre aux muscles et à d'autres organes comme les poumons, le foie et le cœur.

La fibrose néphrogénique systémique est une affection sclérodermiforme, décrite pour la première fois en 1997 chez des patients dialysés. Elle se manifeste par une atteinte cutanée qui débute le plus souvent au niveau des membres inférieurs avant de s'étendre aux membres supérieurs et au tronc en épargnant le visage et le cou. Les lésions se présentent sous la forme de plaques ou de papules indurées et brunâtres fréquemment associées à un aspect en peau d'orange. Ces lésions cutanées peuvent induire un trouble de l'extension des articulations et une réduction de la mobilité. Par ailleurs des lésions systémiques peuvent être observées avec des atteintes d'organes tels que le cœur ou les poumons. Le pronostic de la FNS dépend de l'extension et de la sévérité de la fibrose. Une détérioration progressive de l'état clinique est généralement observée, pouvant entraîner le décès dans 20 à 30 % des cas. Actuellement, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans cette maladie.

Il existe deux types de cas de FNS : les cas dits « purs » (ou « non confondus »), où le patient n'a reçu qu'un seul type d'agent de contraste, et les cas dits « confondus » (ou « mixtes »), pour lesquels le patient a reçu plusieurs produits de contraste à base de gadolinium (identiques ou non) avant de développer la maladie.

⁸ Registre International de la Fibrose Néphrogénique Systémique. The International Center for Nephrogenic Systemic Fibrosis Research (ICNSFR) ; Yale University. <http://www.icnfd.org/>

⁹ Pirovano G, Munley J, Schultz, Parker J, Kirchin MA, Quince K, Spinazzi A. Nephrogenic systemic fibrosis : a review of published cases and results from three prospective observational studies. European Congress of Radiology. 2012;3:n.B-0699.

En 2009, l'agence européenne du médicament (EMA) a mené une évaluation du risque de développer une FNS pour chaque chélate de gadolinium et a publié des recommandations ainsi qu'une classification des spécialités en 3 niveaux de risque^{10,11} :

- risque élevé : OMNISCAN, MAGNEVIST ;
- risque modéré : MULTIHANCE ;
- risque faible : GADOVIST, PROHANCE, DOTAREM.

Pour l'ensemble des produits de contraste à base de sels de gadolinium, l'EMA :

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

Les produits exposant au plus fort risque de développer une FNS (OMNISCAN, MAGNEVIST) sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les sujets en attente ou ayant récemment reçu une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés.

Depuis 2010, la FDA considère également que certains chélates de gadolinium (OMNISCAN, MAGNEVIST et OPTIMARK non commercialisé en France) exposent à un risque plus important de FNS¹² et contre-indique leur utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale aiguë ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m² sur la base de données de pharmacovigilance. Parallèlement, l'American College of Radiology (ACR) a publié des recommandations ainsi qu'une classification des spécialités commercialisées aux Etats-Unis en fonction du risque de survenue de FNS¹³.

Tableau 1 : Classifications des produits de contraste à base de gadolinium en fonction du risque de survenue de fibrose néphrogénique systémique.

| Risque EMA | Groupe ACR | Structure | Charge | Chélate de gadolinium | Spécialité* |
|------------|------------|----------------|-------------|--|----------------------|
| Elevé | I | Linéaire | Non ionique | Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA) | Omniscan |
| | | | | Gadoversétamide (Gd-DTPA-BMEA) | OptiMARK* |
| Modéré | II III | Linéaire | Ionique | Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) | Magnevist, Magneqita |
| | | | | Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) | MultiHance |
| | | | | Acide Gadoxetic disodium (Gd-EOB-DTPA) | Primovist*, Eovist* |
| Faible | II | Macro-cyclique | Non ionique | Gadobutrol (Gd-DO3A-butriol) | Gadovist |
| | | | | Gadotéridol (Gd-HP-DO3A) | ProHance |
| | | | Ionique | Gadoterate meglumine (Gd-DOTA) | Dotarem |

I : produits associés au plus grand nombre de cas de FNS

II : produits associés à un faible nombre de cas de FNS « purs », c'est-à-dire où un seul produit de contraste à base de gadolinium peut être incriminé.

III : produits récemment commercialisés

* : en gris, les spécialités non commercialisées en France

¹⁰ Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques de fibrose néphrogénique systémique liée à l'administration de produits de contraste à base de sels de gadolinium - Point d'information, 02/12/2009.

¹¹ EMA. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents. Procedure No. EMEA/H/A-31/1097. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf

¹² 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>

¹³ ACR. ACR Manual on contrast media. Version 9. 2013.

http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2013_Contrast_Media.pdf

Ces classifications ont été établies sur la base des propriétés physico-chimiques, des études chez l'animal et des données de pharmacovigilance relatives aux différents chélates de gadolinium.

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (étude DETECT, MH-131) réalisée chez 162 patientes ayant une lésion suspectée ou avérée de cancer du sein, après examen par mammographie et/ou échographie mammaire, le gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) en IRM mammaire a été supérieure en termes de sensibilité (critère de jugement principal) au gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST) comme produit de contraste ; 91,7% à 94,4% versus 79,9% à 83,3%, ($p \leq 0,003$).

Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique, ne présentant pas de biais dûs aux facteurs de variation (la population étudiée correspond à la population cible du test), ni de biais de vérification, d'incorporation ou de progression de la maladie.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables ont été : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements : 0% après utilisation de MULTIHANCE versus 3,2% après utilisation de MAGNEVIST), troubles de l'équilibre et vertiges (1,9% versus 0,6%), et troubles du système nerveux (fatigue, dysgueusie, céphalées : 1,9% versus 2,6%).

Pour rappel, l'agence européenne du médicament (EMA) a mené une évaluation du risque de développer une FNS (fibrose néphrogénique systémique) pour chaque chélate de gadolinium et a publié des recommandations ainsi qu'une classification des spécialités en 3 niveaux de risque^{10,11} :

- risque élevé : OMNISCAN, MAGNEVIST ;
- risque modéré : MULTIHANCE ;
- risque faible : GADOVIST, PROHANCE, DOTAREM.

En conclusion, l'utilisation du gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE) comme produit de contraste dans l'IRM mammaire a montré une supériorité en termes de performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative) par rapport à l'utilisation du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST). Néanmoins il existe d'autres produits de contraste à base gadolinium. Le laboratoire n'a pas fourni de données comparatives par rapport à ces produits (méta-analyse en réseau, etc).

08.4 Données d'utilisation

Les données de vente GERS de MULTIHANCE (toutes indications confondues) en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre septembre 2013 et août 2014 sont présentées ci-dessous :

| Présentations de MULTIHANCE | Données de vente GERS (boîtes) |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Flacon de 10 ml | 10 537 |
| Flacon de 15 ml | 59 186 |
| Flacon de 20 ml | 33 099 |
| Seringue pré-remplie de 10 ml | 6 781 |
| Seringue pré-remplie de 15 ml | 78 687 |
| Seringue pré-remplie de 20 ml | 52 298 |

09 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE^{1,14}

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Elle peut être réalisée en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage (programme national de dépistage organisé, pour les femmes âgées de 50 à 74 ans).

La mammographie peut être associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires, elle est recommandée en cas d'image douteuse à la mammographie, ou en cas d'examen mammaire anormal avec une mammographie non informative.

En complément, d'autres examens d'imagerie peuvent exceptionnellement s'avérer nécessaires, mais il n'y a pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation de l'IRM mammaire dans le bilan initial d'un cancer du sein. Son indication ne peut être discutée que dans certaines circonstances particulières qui seront appréciées en milieu spécialisé.

La place de l'IRM mammaire dans la stratégie diagnostique est la suivante :

Lors d'un diagnostic de cancer du sein par mammographie et, éventuellement, échographie mammaire, l'IRM du sein peut-être indiqué seulement dans des cas particuliers afin de rechercher la présence de lésions multiples (traitement chirurgical conservateur envisagé). Si l'IRM est l'examen le plus sensible, ce gain en détection ne s'accompagne pas d'une amélioration de la prise en charge chirurgicale initiale. Il n'y a donc pas d'indication à la réalisation systématique de cet examen. Son ajout ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. Son indication et ses résultats doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les indications potentielles de l'IRM sont :

- une histologie lobulaire,
- une discordance entre la clinique et l'imagerie standard pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique,
- en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant),
- chez des femmes de moins de 40 ans,
- chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein.

Il n'y aucune indication de l'IRM dans la surveillance systématique après cancer du sein sans signe d'appel clinique ou radiologique. L'IRM annuelle est indiquée dans la surveillance d'une patiente à haut risque génétique de cancer du sein. L'IRM mammaire peut être indiquée en cas de suspicion de récurrence locale en imagerie standard ou en présence de signes cliniques suspects avec bilan d'imagerie standard normal.

Chez les femmes identifiées à haut risque génétique après consultation d'onco-génétique, la surveillance de cette population débute à partir de 30 ans sauf exception spécifiée par la consultation d'onco-génétique. L'IRM est la technique d'imagerie la plus performante dans cette population. C'est le premier examen de surveillance à réaliser (programmation en seconde semaine du cycle si possible) soit avant la mammographie, plus ou moins échographie.

MULTIHANCE est comme les autres produits de contraste à base de gadolinium, un produit de première intention lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire, sa place vis-à-vis des autres produits de contraste dans la stratégie diagnostique du cancer du sein n'est pas précisée dans les recommandations nationales et internationales.

¹⁴ Has/INCa. Guide Cancer du sein. Janvier 2010. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein diagnostiqué par IRM est une maladie grave.
- ▶ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique. Il peut être utilisé pour augmenter 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, par l'amélioration du contraste de l'IRM.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe d'autres produits de contraste IRM à base de gadolinium.
- ▶ MULTIHANCE entre dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention lorsqu'un IRM mammaire avec produit de contraste est nécessaire.
 - ▶ Intérêt de santé publique : En l'absence de critère permettant d'évaluer l'impact en termes de morbidité de MULTIHANCE et compte tenu de la disponibilité d'autres produits de contraste en imagerie par résonance magnétique, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MULTIHANCE 10, 15 et 20 mg en solution injectable (flacons et seringues pré-emplies) est important dans « l'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. »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible de MULTIHANCE est représentée par les nombre d'actes d'IRM du sein. D'après les données de l'assurance maladie, le nombre d'actes d'IRM mammaires pris en charge en 2013 est de 75 172¹⁵.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁵ Datamart agrégé sur les actes CCAM issus de l'entrepôt SNIIRAM (requête effectuée le 24/10/2014)