



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

acide gadoxétique

PRIMOVIIST 0,25 mmol/mL, solution injectable, seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM), lorsqu'une imagerie en phase retardée est requise et qu'elle ne peut pas être obtenue sans rehaussement de contraste.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à MULTIHANCE (acide gadobénique).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les produits de contraste sont utilisés pour améliorer la visualisation des structures parenchymateuses 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.

Les recommandations de 2016 de la société européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR) dans l'IRM du foie sont les suivantes :

- L'utilisation de produits de contraste spécifiques du foie est recommandée dans l'IRM du foie.

En France, les produits de contraste hépato-spécifiques ayant une AMM sont PRIMOVIST (acide gadoxétique) et MULTIHANCE (acide gadobénique). Ces deux agents de contraste fournissent des images de rehaussement vasculaire et interstitiel identiques aux autres PDCG extracellulaires, mais ont la propriété supplémentaire d'être captés par les hépatocytes avant d'être en partie excrétés dans la bile. Ceci permet un rehaussement positif de l'arbre biliaire.

- La phase hépatobiliaire (ou phase tardive), propre aux produits de contraste spécifiques du foie, améliore la détection et la caractérisation des lésions hépatocellulaires.

- Les agents de contraste spécifiques au foie peuvent améliorer la détection des hépatocarcinomes.

La société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) a publié en 2019 des recommandations sur le carcinome hépatocellulaire (CHC/cancer primitif du foie). Selon la SNFGE, les deux examens de référence pour le diagnostic de CHC sont le scanner et l'IRM. L'IRM semble être un peu supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules.

L'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) a émis des recommandations similaires en 2018. L'EASL souligne que toutes les études tendent à montrer que les produits de contraste hépato-spécifiques ont une meilleure sensibilité que les produits de contraste extracellulaires dans la détection des CHC.

Place du médicament

PRIMOVIST (acide gadoxétique) entre dans le cadre d'un examen diagnostique du foie de première intention lorsqu'un diagnostic avec IRM et rehaussement de contraste en phase retardée est nécessaire, au même titre que MULTIHANCE (acide gadobénique).

Dans la mesure où tous les PDCG peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible doit être utilisée.

A noter que la concentration de PRIMOVIST (0,25 mol/L) est 2 fois moins importante que celle de MULTIHANCE (0,5 mol/L), permettant une exposition moindre au PDCG.

► Recommandations particulières

Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium (PDCG) peuvent provoquer une rétention de gadolinium, et comme mentionné dans le RCP, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible doit être utilisée.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>PRIMOVIIST est indiqué pour la détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM).</p> <p>PRIMOVIIST 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 retardée est nécessaire.</p> <p>Ce médicament est à usage diagnostique uniquement, au moyen d'une administration intraveineuse.</p>
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III, de la non-infériorité de l'acide gadoxétique (PRIMOVIIST) par rapport à l'acide gadobénique (MULTIHANCE), comparateur pertinent, en termes de rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal, sur les images pondérées en T1 avant et après injection de produit de contraste, en imagerie tardive (critère de jugement principal) chez des patients avec une lésion focale hépatique connue ou présumée (ratio de 1,75 ; IC95% = [1,46 ; 2,13]), - des résultats exploratoires de performance diagnostique à l'échelle des segments du foie suggérant une sensibilité de 75,8 % (IC95% = [70,7 ; 80,8]) pour l'acide gadoxétique et de 79,5 % (IC 95% = [75,0 ; 83,9]) pour l'acide gadobénique et une spécificité de 83,9 % (IC95% = [80,8 ; 87,0]) pour l'acide gadoxétique et de 81,5 % (IC95% = [78,0 ; 85,1]) pour l'acide gadobénique, - des données de tolérance avec une classification identique pour ces deux produits de contraste comme étant à risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et ayant un risque d'accumulation et de rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres organes et tissus plus important qu'avec les produits de contrastes à base de gadolinium macrocycliques, <p>la Commission considère que PRIMOVIIST (acide gadoxétique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MULTIHANCE (acide gadobénique).</p>
ISP	PRIMOVIIST n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>PRIMOVIIST (acide gadoxétique) entre dans le cadre d'un examen diagnostique du foie de première intention lorsqu'un diagnostic avec IRM et rehaussement de contraste en phase retardée est nécessaire, au même titre que MULTIHANCE (acide gadobénique).</p> <p>Dans la mesure où tous les PDCG peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible doit être utilisée.</p> <p>A noter que la concentration de PRIMOVIIST (0,25 mol/L) est 2 fois moins importante que celle de MULTIHANCE (0,5 mol/L), permettant une exposition moindre au PDCG.</p>
Population cible	Etant donné que les indications de l'IRM avec rehaussement de contraste dans le foie peuvent concerner le diagnostic de différentes maladies, il n'est pas possible d'estimer la population cible de PRIMOVIIST (acide gadoxétique).
Recommandations	Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium (PDCG) peuvent provoquer une rétention de gadolinium, et comme mentionné dans le RCP, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible doit être utilisée.

Il s'agit d'une demande d'inscription de PRIMOVIST (acide gadoxétique) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour la détection des lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM). PRIMOVIST doit être utilisé uniquement lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut être obtenu au moyen d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et lorsqu'une imagerie en phase retardée est nécessaire.

PRIMOVIST (acide gadoxétique) a obtenu l'AMM dans cette indication le 9 juillet 2020 en France (procédure de reconnaissance mutuelle). L'acide gadoxétique dispose d'une AMM depuis plusieurs années dans cette indication dans tous les autres pays membres de l'Union Européenne et au Royaume-Uni¹, la 1^{ère} AMM date de 2004 et a été obtenue en suède.

Les produits de contraste permettent d'améliorer la visualisation des structures parenchymateuses ou vasculaires par une meilleure qualité de l'image obtenue par résonance magnétique. Les explorations utilisant ces produits sont menées selon le « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale »² qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

Historique (cf. rubrique 7.3.2) :

PRIMOVIST (acide gadoxétique) est un produit de contraste à base de gadolinium (PDCG) de structure linéaire. Les PDCG de structure linéaire sont considérés comme plus à risque que les PDCG de structure macrocyclique tel que mis en évidence dans les réévaluations des PDCG par l'EMA suite à divers signaux de tolérance.

Ainsi, PRIMOVIST (acide gadoxétique) a été classé en 2009 par le PRAC comme étant à risque modéré de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients en insuffisance rénale³.

A l'issue de sa réévaluation de 2017, le PRAC^{Erreur ! Signet non défini.} a conclu à une accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les PDCG de structure linéaire dont PRIMOVIST qu'avec ceux de structure macrocyclique. L'EMA a recommandé la suspension d'AMM de certains PDCG de structure linéaire à haut risque de FNS, mais le maintien des AMM de l'acide gadoxétique (PRIMOVIST)⁴, avec une utilisation à faible dose pour l'imagerie du foie et pour lequel il existe très peu d'alternatives, et de l'acide gadobénique (MULTIHANCE), produit linéaire intraveineux, uniquement pour son utilisation dans l'imagerie du foie dans les cas de besoin important de diagnostic. Ces recommandations ont été reprises par l'ANSM et appliquées en France en date du 15 janvier 2018.

Pour les PDCG de structure macrocyclique [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 mises en place.^{Erreur ! Signet non défini.,5,6}

¹ EMA. Procedure Management and Committees support Division. Annex I. List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, routes of administration, marketing authorisation holders in the Member States for gadolinium containing medicinal products. 26 avril 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-annex-i_en.pdf

² Société Française de Radiologie. Guide bon usage des examens d'imagerie médicale. <http://gbu.radiologie.fr/>

³ 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.

⁴ En date de l'examen du PRAC, PRIMOVIST n'était pas commercialisé en France mais était autorisé dans d'autres pays Européens, notamment la Suède.

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 gadopentétique 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

Suite à la réévaluation du PRAC en 2017 et en date du 25 juillet 2018, la commission de la Transparence s'était autosaisie, selon l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, pour procéder à la réévaluation du Service Médical Rendu (SMR), de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et de la place dans la stratégie thérapeutique de l'ensemble des PDCG administrés par voie intraveineuse autorisés en France. La réévaluation a concerné quatre PDCG, dont un de structure linéaire, MULTIHANCE (acide gadobénique), pour lequel la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) par rapport aux autres PDCG, dans son indication restante : l'IRM du foie (Cf. indication complète dans le chapitre 05.1).

Pour les 4 PDCG de structure macrocyclique, GADOVIST (gadobutrol), PROHANCE (gadotéridol), DOTAREM (acide gadotérique) et ARTIREM (acide gadotérique), la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV dans la stratégie diagnostique) pour la totalité de leur AMM (Cf. indication complète dans le chapitre 05.1).

02 INDICATIONS

« PRIMOVIST est indiqué pour la détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM).

PRIMOVIST doit être utilisé uniquement lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut être obtenu au moyen d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et lorsqu'une imagerie en phase retardée est nécessaire.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement, au moyen d'une administration intraveineuse ».

03 POSOLOGIE

« La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

La dose recommandée de PRIMOVIST est :

Adultes : 0,1 mL de PRIMOVIST par kg de masse corporelle.

Utilisation répétée : Aucune information clinique n'est disponible quant à l'utilisation répétée de PRIMOVIST.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

L'administration de PRIMOVIST doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et chez les patients 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 (voir rubrique 4.4 du RCP). Si l'administration de Primovist ne peut être évitée, la dose ne doit pas excéder 0,025 mmol/kg de masse corporelle. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de PRIMOVIST ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PRIMOVIST n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont présentées à la rubrique 5.1 du RCP.

Population âgée (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. PRIMOVIST doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

04 BESOIN MEDICAL

Dans l'imagerie du foie, un rehaussement par produit de contraste est nécessaire lorsque l'IRM sans produit de contraste n'a pas permis de réaliser le diagnostic souhaité.

L'intérêt de l'IRM du foie avec injection d'un produit de contraste à base de gadolinium (PDCG) repose sur deux caractéristiques principales :

- Etant donné l'administration par voie intraveineuse, tous les produits de contraste sont rapidement transportés jusqu'au foie par la veine portale hépatique ou l'artère hépatique. Tous les PDCG peuvent donc être utilisés en phase dynamique précoce pour identifier des carcinomes fortement vascularisés⁵ ;
- Une captation hépatocytaire en phase tardive ou phase hépato-biliaire qui nécessite des transporteurs polypeptidiques (OATP-1)⁷. Parmi les PDCG disposant d'une AMM en France, seuls PRIMOVIST (acide gadoxétique) et MULTIHANCE (acide gadobénique) peuvent être captés par les hépatocytes via ces transporteurs. Ces deux PDCG sont particulièrement intéressants pour :
 - o Une évaluation non invasive de la fonctionnalité hépatique, un défaut de capture hépatocytaire étant corrélé à la perte de fonctionnalité hépatique observée dans les stéatohépatites métaboliques ou dans les hépatopathies chroniques⁸ ;
 - o L'identification de zones hypo-vascularisées, telles que les métastases des cancers colorectaux⁵ ;
 - o La caractérisation de certaines lésions hépatocytaires, permettant notamment de distinguer les lésions avec augmentation de l'expression des OATP (comme les hyperplasies nodulaires focales), des lésions dépourvues de surexpression de ces OATP (comme les carcinomes hépatocellulaires modérément ou mal différenciés ou les adénomes hépatocellulaires)⁸.

La Société Européenne d'Imagerie Abdominale et Digestive (ESGAR)⁹ souligne dans ses recommandations l'intérêt des PDCG pour l'obtention d'informations vasculaires avec l'imagerie dynamique, d'informations morphologiques et de données fonctionnelles avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (spécifique à PRIMOVIST et à MULTIHANCE).

Pour l'IRM du foie avec rehaussement de contraste en phase tardive avec captation hépatocytaire, le besoin médical est actuellement partiellement couvert uniquement par MULTIHANCE. Il persiste un besoin à disposer de produits de contraste avec en particulier deux enjeux :

- **un profil de tolérance satisfaisant notamment au regard du risque de fibrose néphrogénique systémique et d'accumulation de gadolinium dans les tissus et,**
- **une qualité d'imagerie améliorée en termes de sensibilité et spécificité.**

⁷ Van Beers BE et al. New imaging techniques for liver diseases. Journal of Hepatology. 2015;62:690-700.

⁸ Luciani A et al. Séquences de diffusion et produits de contraste hépatobiliaires en IRM du foie : les évolutions en cours. Post'u. 2017.

⁹ Neri E et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. Eur Radiol 2016;26:921-31.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRIMOVIST (acide gadoxétique) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : pour la détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM) nécessitant un rehaussement de contraste et lorsqu'une imagerie en phase retardée est nécessaire.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
MULTIHANCE (acide gadobénique) <i>Bracco Imaging France</i>	« 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 »	25/07/2018 (réévaluation)	Important	Mineure (ASMR IV par rapport aux autres produits de contraste, dans l'IRM du foie)	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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 doute persiste. Par conséquent les autres techniques d'imagerie sans produit de contraste ne sont pas considérées comme des comparateurs.

► Conclusion

Lorsqu'une imagerie du foie en phase tardive est requise, **MULTIHANCE (acide gadobénique) est le seul comparateur cliniquement pertinent.**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Non (avis défavorable sur le prix de PRIMOVIST)	Non applicable
Espagne	Oui, uniquement à l'hôpital	Population de l'AMM
Italie	Oui, uniquement à l'hôpital	Population de l'AMM

Aux Etats-Unis, l'acide gadoxétique dispose d'une AMM sous le nom de marque EOVIST.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PRIMOVIST (acide gadoxétique) repose sur deux études (l'une d'efficacité et l'autre de tolérance) et une méta-analyse :

- Une étude de phase 3b (étude 305 654) de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparative, réalisée chez 295 patients, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'acide gadoxétique (PRIMOVIST) par rapport à l'acide gadobénique (MULTIHANCE) sur le rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal, sur les images pondérées en T1 avant et après injection de produit de contraste, en imagerie tardive^{10,11}.
- une méta-analyse¹² dont l'objectif était de comparer la sensibilité et la valeur prédictive positive de l'échographie avec ou sans injection de produit de contraste, du scanner avec injection de produit de contraste et de l'IRM avec injection de produits de contraste extra-cellulaires¹³, d'acide gadoxétique ou de nanoparticules d'oxyde de fer, pour le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires. Au total, 116 études (soit 7 492 patients) étaient exploitables pour le calcul de la valeur prédictive positive (VPP).
- Une étude de tolérance (étude 13 701 ou PERI)¹⁴ sur le risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS) et qui sera détaillée dans la rubrique tolérance (Cf. 08.3).

Le laboratoire a également fourni 9 études issues d'une recherche bibliographique ; études qui ne seront pas détaillées dans cet avis pour les raisons suivantes :

¹⁰ Zech CJ et al. Diagnostic Efficacy and Safety of Gadoxetate Disodium vs Gadobenate Dimeglumine in Patients With Known or Suspected Focal Liver Lesions: Results of a Clinical Phase III Study. *Magn Reson Insights*. 2019 ; 12 : 1178623X1982797

¹¹ Filippone A et al. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media : A comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 2010 ; 31 : 356-64.

¹² Hanna RF et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. 2016;41:71-90.

¹³ Parmi les produits de contraste extracellulaire on retrouve :

-des produits avec AMM maintenue en France : acide gadobénique, gadobutrol, acide gadotérique, gadoteridol ;
-des produits dont l'AMM a été suspendue en France depuis les dernières réévaluation du PRAC: gadodiamide, gadopentetate.

¹⁴ Lauenstein T et al Nephrogenic Systemic Fibrosis Risk After Liver Magnetic Resonance Imaging With Gadoxetate Disodium in Patients With Moderate to Severe Renal Impairment. *Invest Radiol* 2015;50: 416–422.

- 3 études, du fait de leurs limites méthodologiques :
 - o 1 étude¹⁵ monocentrique et non contrôlée ;
 - o 1 étude¹⁶ ayant pour critère de jugement principal le degré de confiance accordé par le praticien dans le diagnostic réalisé grâce aux différentes modalités d'imagerie. Ce critère de jugement subjectif ne permet pas d'apporter d'information sur l'évaluation des performances diagnostiques ;
 - o 1 étude¹⁷ avec une comparaison versus des produits de contraste dont la DCI n'était pas précisée.
- 6 études rétrospectives^{18,19,20,21,22,23}, du fait de leur faible niveau de preuve ;

Enfin, le laboratoire avait dans son dossier d'AMM (études non fournies) :

- 5 études de phase III²⁴, multicentriques, en ouvert et intra-patient, qui ont comparé l'IRM avec injection d'acide gadoxétique par rapport au scanner sans produit de contraste. L'imagerie sans produit de contraste n'étant pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, ces études n'ont pas été retenues ;
- 1 étude de phase III²⁵, multicentrique, en ouvert et intra-patient, qui a comparé l'IRM avec injection d'acide gadoxétique par rapport au scanner avec injection de produit de contraste iodé (DCI non spécifié) et à l'IRM avec injection de nanoparticules de fer. La DCI du produit de contraste utilisé lors du scanner n'étant pas précisée et l'IRM avec injection de nanoparticules d'oxyde de fer n'étant pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, cette étude n'est pas retenue.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase 3, de non-infériorité versus l'acide gadobénique en imagerie tardive (étude 305654)

Référence	Etude Bayer 305654
Clinicaltrials.gov	Sans objet
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'acide gadoxétique par rapport à l'acide gadobénique sur le rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal, sur les images pondérées en T1 avant et après injection de produit de contraste, en imagerie tardive.
Type de l'étude	Étude de phase 3b, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée randomisée, en double-aveugle, comparative, inter-patient.

¹⁵ Chou C-T et al. The Utility of Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging to Characterize Atypical Cirrhotic Nodules Detected on Dynamic CT Images. Villa E, éditeur. PLoS ONE. 2014 ; 9 : e107869.

¹⁶ Zech CJ et al. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. Br J Surg. 2014;101:613-21.

¹⁷ Paisant A et al. Comparison of extracellular and hepatobiliary MR contrast agents for the diagnosis of small HCCs. Journal of Hepatology. 2020;72:937-45.

¹⁸ Huang M et al. Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Preoperative Gd-EOB-DTPA-Dynamic Enhanced MRI and Histopathological Correlation. Contrast Media & Molecular Imaging. 2018;2018:1-9.

¹⁹ Semaan S et al. Hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis: diagnostic performance of contrast-enhanced CT vs. MRI with extracellular contrast vs. gadoteric acid. Eur Radiol. 2020;30:1020-30.

²⁰ Sugimori K et al. Central vascular structures as a characteristic finding of regenerative nodules using hepatobiliary phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced MRI and arterial dominant phase contrast-enhanced US. J Med Ultrasonics. 2017;44:89-100.

²¹ Kang TW et al. Use of Gadoteric Acid-enhanced Liver MRI and Mortality in More than 30 000 Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Analysis. Radiology. 2020;295:114-24.

²² Vanhooymissen IJSM et al. Inpatient Comparison of the Hepatobiliary Phase of Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in the Differentiation of Hepatocellular Adenoma From Focal Nodular Hyperplasia: Hepatobiliary Phase of Two Contrast Agents. J Magn Reson Imaging. 2019;49:700-10.

²³ Gupta RT et al. Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia With MRI: Multicenter Retrospective Study Comparing Gadobenate Dimeglumine to Gadoterate Disodium. American Journal of Roentgenology. 2012;199:35-43.

²⁴ Etudes 96129, 97160, 012387/N°A05742, 014763/N° A01808, 310682

²⁵ Etude 300820/N°A05868

Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 11 octobre 2002 Date du rapport de l'étude : 30 décembre 2005 Etude conduite dans 16 centres dans 6 pays européens (dont 2 centres en France ayant inclus 26 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec une lésion focale hépatique connue ou présumée (bénigne ou maligne) nécessitant un examen de diagnostic par IRM. - Lésions ne gênant pas la sélection des régions d'intérêt et leur mesure (≥ 2cm) au sein du parenchyme hépatique normal. - Patient ayant eu un examen de scanner en phase artérielle et veineuse portale dans les 4 semaines précédant l'IRM ou ayant un examen prévu dans les 4 semaines suivant l'IRM. Le scanner devait répondre aux spécifications prévues dans le protocole.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant déjà participé à une étude évaluant l'acide gadoxétique. - Patient ayant reçu un produit de contraste quelconque dans les 24h précédant l'IRM ou un produit de contraste spécifique au foie dans les 4 semaines précédant l'IRM, ou du LIPIODOL (quelle que soit l'antériorité). - Patient ayant reçu un traitement pour une tumeur hépatique dans les deux semaines précédant l'IRM ou prévoyant de recevoir un tel traitement entre l'IRM et le scanner. - Patient avec une insuffisance rénale sévère connue ou suspectée (Clairance de la créatinine < 30mL/min).
Déroulé de l'étude	<p>Le protocole d'imagerie était comme suit :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Avant injection du produit de contraste</u> : séquence d'acquisition 2D et 3D avec gradient d'écho pondéré en T1 et avec saturation des graisses puis séquence d'acquisition en écho de spin rapide (TSE/FSE) ou ultra rapide (HASTE), pondéré en T2 avec saturation des graisses. 2. <u>Après injection du produit de contraste</u>, réalisation d'une séquence d'acquisition d'images dynamiques 3D avec gradient d'écho pondéré en T1 répété incluant trois points d'analyse : phase artérielle (12-20 secondes), phase veineuse portale (40-60 secondes), phase d'équilibre (120-150 secondes). 3. Réalisation d'une séquence d'acquisition d'image 2D avec gradient d'écho pondéré en T1 avec saturation des graisses et séquence d'acquisition écho de spin rapide ou ultra rapide, pondéré en T2 avec saturation des graisses réalisées 20 minutes et 40 minutes après l'administration du produit de contraste. <p>L'analyse d'efficacité a été réalisée sur les images obtenues 20 minutes après l'injection pour l'acide gadoxétique et 40 minutes après pour l'acide gadobénique conformément au délai nécessaire mentionné dans le RCP de chacune des spécialités pour l'imagerie en phase tardive. Les acquisitions étaient néanmoins réalisées aux deux temps pour chaque produit de contraste afin de garantir l'analyse en aveugle.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe A :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide gadoxétique (Gd-EOB-DTPA, PRIMOVIST), 0,025mmol/kg, voie intraveineuse, bolus <p><u>Groupe B :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide gadobénique (Gd-BOPTA, MULTIHANCE), 0,05 mmol/kg, voie intraveineuse, bolus
Critère de jugement principal	<p>Le critère de jugement principal correspond à la comparaison des ratios de rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal avant et après injection de produit de contraste en imagerie tardive, obtenus pour chacun des deux médicaments à l'étude. Plus la valeur du ratio est élevée, plus le rehaussement de contraste est important.</p> <p>L'analyse principale a été effectuée dans la population per protocole pour la phase tardive, 20 minutes après l'injection d'acide gadoxétique et 40 minutes après l'injection d'acide gadobénique, conformément au délai nécessaire mentionné dans le RCP de chacune des spécialités pour l'imagerie en phase tardive.</p> <p>Le rehaussement relatif pour chacun des médicaments est calculé avec la formule suivante : $\text{Rehaussement relatif} = (\text{SIpost} - \text{SIpre}) / \text{SIpre} * 100$.</p>

	<p>Avec le changement dans l'intensité du signal du parenchyme hépatique normal (SI) des images pondérées en T1 avant (pré) et après (post) injection de produit de contraste.</p> <p>Un ratio est ensuite calculé pour le résultat obtenu avec l'acide gadoxétiquique divisé par celui obtenu avec l'acide gadobéniquique.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres d'intensité du signal - Nombre total de lésions et nombre de lésions par segment détecté. - Sensibilité/spécificité de la détection du segment hépatique touché par la lésion. - Confiance dans l'appartenance d'une lésion à un segment hépatique (pour l'investigateur) - Tolérance
Taille de l'échantillon ^{26,27}	<p>Afin de mettre en évidence la non-infériorité de l'acide gadoxétiquique versus l'acide gadobéniquique, avec une puissance de 90 % et un risque alpha unilatéral égal à 0,025, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 98 patients dans chaque groupe de traitement.</p> <p>Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude (considérant un taux d'échec à l'inclusion de 10 %), ce nombre a été évalué à 110 patients en per protocole dans chaque groupe de traitement.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <p>La marge de non-infériorité établie pour la différence de rehaussement entre PRIMOVIST (acide gadoxétiquique) et MULTIHANCE (acide gadobéniquique) était de 33%. La non-infériorité était donc démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était supérieure au seuil de non-infériorité de 0,67 dans la population per protocole.</p> <p>L'analyse principale a été effectuée dans la population per protocole pour la phase tardive 20 minutes après l'injection d'acide gadoxétiquique et 40 minutes après l'injection d'acide gadobéniquique conformément au délai nécessaire mentionné dans le RCP de chacune des spécialités pour l'imagerie en phase tardive.</p> <p>La mesure de l'intensité du signal a été réalisée par un radiologue indépendant, en aveugle concernant les informations des patients à l'exception du diagnostic final (type de lésion focale identifié).</p> <p>Les résultats de l'IRM ont été évalués dans chaque centre ainsi que par une équipe indépendante de trois radiologues experts, en aveugle.</p> <p>Les résultats du scanner (référence standard de l'étude permettant de poser le diagnostic) ont été interprétés par un radiologue indépendant, en aveugle.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <p>En l'absence de gestion de la multiplicité du risque α prévu au protocole, ces données sont uniquement descriptives.</p> <p>Seules les données de sensibilité et de spécificité seront présentées à titre informatif.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 295 patients ont été randomisés dans l'étude (population en ITT) :

- 146 patients dans le groupe acide gadoxétiquique (PRIMOVIST)
- 149 patients dans le groupe acide gadobéniquique (MULTIHANCE).

Des déviations majeures au protocole ont été rapportées pour 31 patients (13 patients dans le groupe acide gadoxétiquique et 18 patients dans le groupe acide gadobéniquique).

La population per protocole, population de l'analyse principale, comportait donc 264 patients : 133 patients dans le groupe acide gadoxétiquique et 131 patients dans le groupe acide gadobéniquique.

²⁶ Etude A01908 / 014763 multicentrique, en ouverte, contrôlée versus comparateur (pré-contraste et scanner) avec une administration unique d'acide gadoxétiquique (0,025 mmol/kg) chez des patients avec des lésions hépatiques connues ou suspectées.

²⁷ Etude A05742 / 012387 multicentrique, en ouverte, contrôlée versus comparateur (pré-contraste et scanner) avec une administration unique d'acide gadoxétiquique (0,025 mmol/kg) chez des patients avec des lésions hépatiques connues ou suspectées.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés de 62 ans en médiane dans les deux groupes avec 60 % d'hommes (177/295) et 40 % de femmes (118/295). Le Tableau 1 présente les maladies hépatiques diffuses à l'inclusion pour ces patients.

Tableau 1 : Exploration des maladies hépatiques des patients. A l'inclusion dans l'étude de phase 3, population ITT.

	Acide gadoxétique N=146	Acide gadobénique N=149	Total N=295
Nombre de patients avec une maladie hépatique diffuse (%)	Acide gadoxétique N = 60 (41,1 %)	Acide gadobénique N = 41 (27,5 %)	Total N = 101 (34,2 %)
Cirrhose du foie	43 (71,7 %)	27 (65,9 %)	70 (69,3 %)
Infiltration graisseuse	15 (25,0 %)	11 (26,8 %)	26 (25,7 %)
dont diffuse	14 (93,3 %)	10 (90,9 %)	24 (92,3 %)
dont localisée	1 (6,7 %)	1 (9,1 %)	2 (7,7 %)
Fibrose hépatique diffuse	12 (20,0 %)	3 (7,3 %)	15 (14,9 %)
Hémochromatose	3 (5,0 %)	0 (0,0 %)	3 (3,0 %)
Maladie de Wilson	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Autres (hépatite chronique, cholestase, hépatopathie diffuse)	3 (5,0 %)	5 (12,2 %)	8 (7,9 %)

► Résultat sur le critère de jugement principal :

Le ratio moyen de rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal avec l'acide gadoxétique était de 57,24 % et de 32,77 % avec l'acide gadobénique dans la population per protocol. La non-infériorité entre les deux groupes a été démontrée avec un ratio = 1,75 (IC95% = [1,46-2,13] avec une valeur basse de l'intervalle de confiance supérieure au seuil établi de 0,67.

L'analyse dans la population ITT a mis en évidence des résultats similaires.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de gestion de la multiplicité du risque α prévue au protocole, ces données sont uniquement descriptives et ne seront pas développées, hormis les données de sensibilité et de spécificité présentées à titre informatif dans le Tableau 2 présenté ci-après.

Tableau 2 : Sensibilité et spécificité de l'acide gadoxétique et de l'acide gadobénique sur un segment du foie (population per protocol).

	Sensibilité (%) et IC 95%	Spécificité (%) et IC 95%
Acide gadoxétique	75,8 [70,7 ; 80,8]	83,9 [80,8 ; 87,0]
Acide gadobénique	79,5 [75,0 ; 83,9]	81,5 [78,0 ; 85,1]

7.1.2 Méta-analyse sur les performances diagnostiques

Une méta-analyse¹²¹² a été réalisée en vue de comparer la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) de l'échographie avec ou sans injection de produits de contraste, du scanner avec injection de produits de contraste et de l'IRM avec injection de produits de contraste extra-cellulaires¹³, d'acide gadoxétique ou de nanoparticules d'oxyde de fer, pour le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires.

La sélection des études a été faite sans revue systématique de la littérature sur la base de données PubMed (mots-clés MeSh : *Carcinomas, Hepatocellular, Sensitivity, Ultrasonography, Tomography, Computed, Magnetic Resonance Imaging*) publiées entre 2000 et 2013. Ces études devaient permettre d'exploiter des données pour le calcul de la sensibilité et de la valeur prédictive positive

(VPP) et devaient étudier l'une des trois modalités d'imagerie précédemment citées pour le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires.

Un total de 242 études (soit 15 713 patients) a été sélectionné mais au final, 116 études (soit 7 492 patients) étaient exploitables pour le calcul de la VPP.

Une comparaison suivant la loi de Bayes et la loi de distribution binomiale était prévue mais puisqu'il s'agissait de résultats exploratoires, seules les données brutes de sensibilité et de spécificité à l'échelle d'une lésion sont présentées dans le Tableau 3.

L'IRM avec l'acide gadoxétique avait une sensibilité de 85,6 % (IC 95 % [81,1 ; 87,7]) et une VPP de 94,2 % (IC 95% [90,9 ; 96,3]). Selon les auteurs, l'interprétation des résultats doit être prudente du fait d'une grande hétérogénéité dans les études.

Tableau 3 : Résultats de sensibilité et de VPP par lésion selon les différentes modalités d'imagerie dans la méta-analyse.

Modalités de diagnostic	Sensibilité (%) (IC95%) n = nombre d'étude	VPP (%) (IC95%) n = nombre d'étude
Echographie sans injection de produit de contraste	59,3 % (51,3, 67,1) n = 29	77,4% (71,1, 85,5) n = 10
Echographie avec injection de produit de contraste (Sonovue, Sonazoid, Levovist, et Perflutren)	84,4% (79,4, 86,7) n = 59	89,3% (85,7, 92,5) n = 17
Scanner avec injection d'un produit de contraste	73,6% (69,7, 76,0) n = 106	85,8% (82,4, 88,4) n = 50
IRM avec injection de produits de contraste extra-cellulaires	77,5% (73,1, 79,3) n = 75	83,6% (77,2, 87,5) n = 36
IRM avec injection d'acide gadoxétique	85,6% (81,1, 87,7) n = 48	94,2% (90,9, 96,3) n = 27
IRM avec injection de nanoparticules d'oxyde de fer	80,5% (73,6, 83,9) n = 34	86,4% (77,9, 91,4) n = 16

07.2 Qualité de vie

Aucune donnée portant sur la qualité de vie n'est disponible dans les études présentées dans cet avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de phase 3, de non-infériorité versus l'acide gadobénique en imagerie tardive (étude 305654)

Un total de 295 patients a été randomisé dans l'étude (population ITT).

Dans le groupe recevant l'acide gadoxétique (PRIMOVIIST), 12 événements indésirables ont été rapportés chez 9/146 patients (6,2 %). L'événement indésirable le plus fréquent était la vasodilatation (survenue 5 fois chez 4 patients).

Un total de 8 événements indésirables a été considéré par les investigateurs comme probablement liés à l'acide gadoxétique [vasodilatation (n = 4), nausée (n = 1), hypersalivation (n = 1), perte de goût (n = 1), douleur thoracique (n = 1)] et un événement indésirable très probablement lié (vasodilatation). Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, ni aucun décès.

Dans le groupe recevant l'acide gadobénique (MULTIHANCE), 14 événements indésirables ont été rapportés chez 9/149 patients (6,0 %). Les événements indésirables les plus fréquents étaient les douleurs abdominales (n = 2), les nausées (n = 2) et les rhinites (n = 2).

Les investigateurs ont considéré 7 événements indésirables comme probablement ou possiblement liés à l'acide gadobénique : nausée (n = 1), vasodilatation (n = 1), asthénie (n = 1), frissons (n = 1), hypersudation (n = 1), éruption cutanée (n = 1), douleur abdominale (n = 1).

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, ni aucun décès.

7.3.1.2 Etude PERI (Primovist / Eovist in Renally Impaired Patients)

A la demande de la Food and Drug Administration (FDA), des études post-AMM ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale et recevant des PDCG, pour mieux caractériser et suivre le risque de développement de fibrose néphrogénique systémique (FNS).

L'étude PERI est une étude de phase IV, prospective, non randomisée, multicentrique avec 35 centres (dont des centres européens mais pas de centres français), en ouvert, initiée en 2009. Tous les patients devaient avoir une insuffisance rénale modérée (DFG compris entre 30 et 59 mL/min) à sévère (soit un DFG < 60 mL/min) et devaient recevoir une injection d'acide gadoxétiqué à la dose de 0,025 mmol/kg. Le critère de jugement principal était le nombre de patients qui développent une FNS au cours d'une période de suivi de 2 ans post-injection.

L'étude PERI a inclus 364 patients mais 7 ont été exclus de l'analyse (4 patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion/exclusion avant l'IRM, et 3 patients pour des raisons non précisées). Au total, 357 patients avec une insuffisance rénale à l'inclusion (DFG < 60 mL/min) ont reçu de l'acide gadoxétiqué lors d'une IRM, parmi ceux-ci :

- 85 patients avaient une insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL/min) ;
- 193 patients avaient une insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min) ;
- 32 patients avaient une insuffisance rénale modérée dite « modifiée » (DFG ≤ 59 mL/min à l'inclusion mais compris entre à 60 et 65 mL/min lors de la deuxième mesure avant l'injection du produit de contraste) ;
- 47 patients avaient une insuffisance rénale dite « faible » (DFG ≤ 59 mL/min à l'inclusion mais supérieur à 65 mL/min lors de la deuxième mesure avant l'injection du produit de contraste). Ces 47 derniers patients n'ont pas été inclus dans le suivi.²⁸

Aucun cas de FNS n'a été observé durant les deux années de suivi de l'étude. Des événements indésirables cutanés ont été rapportés chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (19/193 ; 9,8 %) ou sévère (7/85 ; 8,2 %). Aucun événement indésirable grave n'est survenu pendant l'étude. Seuls trois patients ont eu un total de 4 événements indésirables associés au traitement : un prurit et une détresse respiratoire pour un patient, un prurit chez un patient, et un épisode de vomissements chez un patient.

Aucun événement indésirable de type FNS n'a été rapporté dans cette étude chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ayant reçu de l'acide gadoxétiqué dans le cadre d'une IRM.

7.3.2 Données issues des réévaluations par le PRAC

PRIMOVIIST (acide gadoxétiqué) est un produit de contraste à base de gadolinium (PDCG) de structure linéaire. Les produits de contraste de structure linéaire sont considérés comme plus à risque que les PDCG de structure macrocyclique tel que mis en évidence dans les réévaluations des PDCG par l'EMA suite à divers signaux de tolérance :

- En 2009^{Erreur ! Signet non défini.}, des données internationales de pharmacovigilance suggéraient une association entre une exposition aux PDCG et la survenue de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients en insuffisance rénale. Les PDCG de structure linéaire ont été considérés comme plus à risque que les PDCG de structure macrocyclique. Le risque a été qualifié de modéré^{Erreur ! Signet non défini.} pour PRIMOVIST (acide gadoxétiqué). Des modifications d'AMM ont été apportées selon le niveau de risque de FNS, notamment l'ajout de contre-indications (PDCG à risque élevé) ou de précautions d'emploi (PDCG à risque faible) pour les patients insuffisants rénaux sévères et transplantés hépatique.

²⁸ Etant donné que le DFG a été calculé deux fois (une fois à l'inclusion et une fois avant l'injection de produit de contraste), deux cohortes de patients ont été définies : insuffisance rénale modérée dite « modifiée » et insuffisance rénale dite « faible ».

- Dans sa réévaluation de 2017, le PRAC^{Erreur ! Signet non défini.} a conclu à une accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les PDCG de structure linéaire qu'avec ceux de structure macrocyclique. Aucune preuve clinique d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence. En particulier, aucun effet neurologique, tels que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un PDCG. Cependant, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus. L'EMA a recommandé la suspension d'AMM de certains PDCG de structure linéaire à haut risque de FNS, mais le maintien des AMM de l'acide gadoxétique (PRIMOVI⁴), avec une utilisation à faible dose pour l'imagerie du foie et pour lequel il existe très peu d'alternatives, et de l'acide gadobénique (MULTIHANCE), produit linéaire intraveineux, uniquement pour son utilisation dans l'imagerie du foie dans les cas de besoin important de diagnostic. Ces recommandations ont été reprises par l'ANSM et appliquées en France en date du 15 janvier 2018.

Pour les PDCG de structure macrocyclique [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 mises en place.^{Erreur ! Signet non défini.,5,6}

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques mentionnés dans le PGR (version 3.1 du 20 juin 2019) sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Fibrose néphrogénique systémique
Risques importants potentiels	- Effet indésirable d'accumulation et de rétention de gadolinium dans le cerveau - Effet indésirable d'accumulation et de rétention de gadolinium dans d'autres organes et tissus que le cerveau
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte et allaitante - Impact clinique de la rétention de gadolinium dans le cerveau - Impact clinique de la rétention de gadolinium dans d'autres organes et tissus que le cerveau

Le PGR comprend une activité additionnelle de pharmacovigilance : une étude PASS²⁹ (Post-Autorisation Safety Study) visant à évaluer la potentielle rétention au long terme de gadolinium dans les os et la peau chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une fonction rénale stable et ayant reçu une ou plusieurs injections de PDCG. Cette étude a inclus 113 patients. L'analyse des résultats est actuellement en cours par le CHMP, qui a autorisé l'arrêt prématuré de cette étude.

7.3.4 Données issues des PSUR

Les données disponibles sont celles du dernier PSUR, couvrant la période du 1^{er} mai 2019 au 30 avril 2020.

Depuis la commercialisation de PRIMOVIST (acide gadoxétique) en Europe, plus de 6,8 millions d'administrations ont été réalisées, environ 2 481 patients ont été inclus dans des études cliniques, 4 023 événements indésirables dont 772 graves et 3 251 non graves ont été rapportés.

Au total, depuis le 26 mars 2004 (date de la première AMM en Europe en Suède), 772 effets indésirables graves et 3 251 événements indésirables non graves ont été rapportés.

²⁹ Etude « Bone study » : Exploratory evaluation of the potential for long-term retention of Gadolinium in the bones of patients who have received Gadolinium based Contrast Agents according to their medical history. N° ALS-Gd64/001 / EudraCT N° : 2012-001439-30.

Sur la période de ce dernier PSUR, parmi les risques mentionnés dans le PGR plusieurs modifications ont été apportées :

- les risques importants identifiés « réactions anaphylactoïdes » et importants potentiels « convulsions » ont été supprimés du PGR.
- le risque potentiel important « fibrose systémique néphrogénique » a été reclassé en risque important identifié.

L'impact clinique de la présence de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres organes ou tissus continue à être suivi en tant que risque important potentiel dont l'impact clinique est inconnu.

Les données du PSUR ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance déjà connu pour PRIMOVIST (acide gadoxétique) avec l'expérience de son utilisation dans plusieurs pays européens.

7.3.5 Données issues du RCP

Selon la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP :

« Le profil général de tolérance de PRIMOVIST (acide gadoxétique) repose sur des données portant sur plus de 1 900 patients inclus dans les études cliniques, ainsi que sur celles recueillies depuis sa commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 0,5$ %) chez les patients recevant PRIMOVIST sont : nausées, céphalées, sensations de chaleur, hypertension artérielle, douleurs dorsales et sensations vertigineuses.

L'effet indésirable le plus grave observé chez les patients recevant PRIMOVIST est le choc anaphylactique [...].

A noter que des cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été signalés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

07.4 Résumé & discussion

Les produits de contraste à base de gadolinium (PDCG), sont utilisés à des fins diagnostiques, dans l'IRM lorsqu'un rehaussement de contraste est nécessaire. PRIMOVIST (acide gadoxétique) est un PDCG de type linéaire classé en 2009 par le PRAC comme étant à risque modéré de fibrose néphrogénique systémique (FNS)^{Erreur ! Signet non défini.},^{Erreur ! Signet non défini.} chez les patients en insuffisance rénale et considéré dans l'évaluation du PRAC en 2017 comme ayant un risque d'accumulation de gadolinium dans le cerveau en plus grande quantité et pendant une durée plus longue que les PDCG de structure macrocyclique^{Erreur ! Signet non défini.},⁵.

Le PRAC mentionne également dans ses conclusions que PRIMOVIST (acide gadoxétique) garde une place pour l'imagerie du foie, car il existe très peu d'alternatives.

► Efficacité

L'étude de phase 3b (étude 305 654), multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparative avait comme objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'acide gadoxétique par rapport à l'acide gadobénique sur le rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal, sur les images pondérées en T1 avant et après injection de produit de contraste, en imagerie tardive chez des patient avec une lésion focale hépatique connue ou présumée. Au total, 295 patients ont été inclus dans cette étude.

Le ratio moyen de rehaussement avec l'acide gadoxétique était de 57,24 % versus 32,77 % avec l'acide gadobénique dans la population per protocol. La non-infériorité de l'acide gadoxétique par rapport à l'acide gadobénique a été démontrée avec un ratio = 1,75 (IC95% = [1,46 ; 2,13] avec une valeur basse de l'intervalle de confiance supérieure au seuil établi de 0,67. L'analyse dans la population ITT a mis en évidence des résultats similaires.

Les résultats exploratoires de performance diagnostique de l'acide gadoxétique à l'échelle des segments du foie ont suggéré une sensibilité de 75,8 % (IC95% = [70,7 ; 80,8]) et une spécificité de

83,9 % (IC95% = [80,8 ; 87,0]). Pour l'acide gadobénique, les résultats exploratoires sur la sensibilité ont été de 79,5 % (IC 95% = [75,0 ; 83,9]) et la spécificité était de 81,5 % (IC95% = [78,0 ; 85,1]).

Une méta-analyse a été réalisée, sans revue systématique de la littérature, en vue de comparer la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) de l'échographie avec ou sans injection de produits de contraste, du scanner avec injection de produits de contraste et de l'IRM avec injection de produits de contraste extra-cellulaires¹⁵, d'acide gadoxétique ou de nanoparticules d'oxyde de fer, pour le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires. Au total, 116 études (soit 7 492 patients) étaient exploitables pour le calcul de la VPP ce qui a permis d'établir pour PRIMOVIST (acide gadoxétique) une sensibilité par lésion de 85,6% (IC 95 % = [81,1 ; 87,7]) et une valeur prédictive positive (VPP) de 94,2% (IC 95 % = [90,9 ; 96,3]).

► Tolérance

L'étude de phase 3b (étude 305 654) n'a pas mis en évidence de différence dans la survenue d'événements indésirables entre l'acide gadoxétique et l'acide gadobénique. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, ni aucun décès.

L'étude PERI de phase IV, réalisée à la demande de la FDA, prospective, non randomisée, multicentrique, en ouvert, avait pour objectif de mieux caractériser et de suivre le risque de développement de fibrose néphrogénique systémique (FNS) pendant 2 ans. Elle a inclus 364 patients (aucun patient français) et aucun cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) n'a été rapporté chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ayant reçu de l'acide gadoxétique dans le cadre d'une IRM.

Depuis les évaluations de 2009 et 2017 par le PRAC, et étant donné que PRIMOVIST (acide gadoxétique) est un PDCG linéaire, le risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients en insuffisance rénale est considéré comme modéré pour cette spécialité et le risque d'accumulation et de rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres organes et tissus, est considéré plus important qu'avec les PDCG macrocycliques. Ces risques font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance.

Les données du PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2019 au 30 avril 2020 ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance déjà connu pour PRIMOVIST (acide gadoxétique) avec l'expérience de son utilisation dans plusieurs pays européens.

► Discussion

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle de la non-infériorité de PRIMOVIST (acide gadoxétique) sur le rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal, sur les images pondérées en T1, avant et après injection de produit de contraste, en imagerie tardive par rapport à MULTIHANCE (acide gadobénique), comparateur cliniquement pertinent pour l'imagerie tardive du foie ;
- des données de tolérance avec le risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et le risque d'accumulation et de rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres organes et tissus plus important avec les PDCG linéaires (dont fait partie PRIMOVIST) qu'avec les PDCG macrocycliques ;
- du recul d'utilisation de PRIMOVIST dans d'autres pays européens depuis plus de 10 ans ;

L'impact de PRIMOVIST (acide gadoxétique) sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, PRIMOVIST (acide gadoxétique) apporte une réponse partielle, au besoin médical identifié, au même titre que MULTIHANCE (acide gadobénique) dans l'imagerie du foie.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE³⁰

Les produits de contraste sont utilisés pour 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 »², qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

La société européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR)⁹ a émis des recommandations sur la méthodologie et les indications de l'IRM du foie :

- L'utilisation de produits de contraste spécifiques du foie est recommandée dans l'IRM du foie.
En France, les produits de contraste hépato-spécifiques ayant une AMM sont PRIMOVIST (acide gadoxétique) et MULTIHANCE (acide gadobénique). Ces deux agents de contraste fournissent des images de rehaussement vasculaire et interstitiel identiques aux autres PDCG extra-cellulaires, mais présentent la propriété supplémentaire d'être captés par les hépatocytes avant d'être en partie excrétés dans la bile. Ceci permet un rehaussement positif de l'arbre biliaire.
- La phase hépatobiliaire (ou phase tardive), propre aux produits de contraste spécifiques du foie, améliore la détection et la caractérisation des lésions hépatocellulaires.
- Les agents de contraste spécifiques au foie peuvent améliorer la détection des hépatocarcinomes.

La société nationale française de gastro-entérologie a publié en 2019 des recommandations sur le carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie).³¹ Selon la SNFGE, les deux examens de référence pour le diagnostic de CHC sont le scanner et l'IRM. L'IRM semble être un peu supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules.

L'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) a émis des recommandations similaires en 2018³². L'EASL souligne que toutes les études tendent à montrer que les produits de contraste hépato-spécifiques ont une meilleure sensibilité que les produits de contraste extra-cellulaires dans la détection des CHC.

Place de PRIMOVIST (acide gadoxétique) dans la stratégie thérapeutique :

PRIMOVIST (acide gadoxétique) entre dans le cadre d'un examen diagnostique du foie de première intention lorsqu'un diagnostic avec IRM et rehaussement de contraste en phase retardée est nécessaire, au même titre que MULTIHANCE (acide gadobénique).

Dans la mesure où tous les PDCG peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible doit être utilisée.

A noter que la concentration de PRIMOVIST (0,25 mol/L) est 2 fois moins importante que celle de MULTIHANCE (0,5 mol/L), permettant une exposition moindre au PDCG.

³⁰ Synthèse d'avis de la commission de la Transparence. Produit de contraste à base de gadolinium. Juillet 2018.

³¹ Chapitre 7 Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) 19/03/2019 sous l'égide de l'AFEF, Association Française pour l'étude du Foie, de la SIAD, Société d'Imagerie Abdominale et Digestive, de la SFR (Société Française de Radiologie) et de la FRI, Fédération de Radiologie interventionnelle

³² EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection hépatique n'est connu qu'au terme de l'exploration IRM du foie.
- ▶ PRIMOVIST (acide gadoxétique) est un médicament à visée diagnostique. Il peut être utilisé pour améliorer le contraste en IRM pour augmenter la détection des anomalies structurales ou fonctionnelles.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM et PRIMOVIST est classé comme étant à risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et à risque élevé d'accumulation de gadolinium dans le cerveau.
- ▶ La seule alternative diagnostique dans l'IRM du foie avec rehaussement de contraste en phase retardée disposant d'une AMM est le MULTIHANCE (acide gadobénique).
- ▶ PRIMOVIST entre dans le cadre d'un examen diagnostique du foie de première intention lorsqu'un diagnostic avec rehaussement de contraste en phase tardive est nécessaire.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de l'affection hépatique qui est définie en fonction des résultats de l'exploration IRM du foie,
 - la prévalence et de l'incidence qui dépendent de l'affection hépatique recherchée lors de l'examen IRM,
 - la contribution de PRIMOVIST (acide gadoxétique) à répondre au besoin identifié en phase retardée avec captation hépatocytaire, au même titre que MULTIHANCE (acide gadobénique),
 - l'absence d'impact démontré sur la prise en charge des patients suite au diagnostic établi à partir de l'IRM réalisée avec PRIMOVIST (acide gadoxétique),
 - l'absence d'impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie,
- PRIMOVIST (acide gadoxétique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRIMOVIST (acide gadoxétique) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, de la non-infériorité de l'acide gadoxétique (PRIMOVIST) par rapport à l'acide gadobénique (MULTIHANCE), comparateur pertinent, en termes de rehaussement relatif du parenchyme hépatique normal, sur les images pondérées en T1 avant et après injection de produit de

- **contraste, en imagerie tardive (critère de jugement principal) chez des patients avec une lésion focale hépatique connue ou présumée (ratio de 1,75 ; IC95% = [1,46 ; 2,13]),**
- **des résultats exploratoires de performance diagnostique à l'échelle des segments du foie suggérant une sensibilité de 75,8 % (IC95% = [70,7 ; 80,8]) pour l'acide gadoxétique et de 79,5 % (IC 95% = [75,0 ; 83,9]) pour l'acide gadobénique et une spécificité de 83,9 % (IC95% = [80,8 ; 87,0]) pour l'acide gadoxétique et de 81,5 % (IC95% = [78,0 ; 85,1]) pour l'acide gadobénique,**
- **des données de tolérance avec une classification identique pour ces deux produits de contraste comme étant à risque intermédiaire de fibrose néphrogénique systémique et ayant un risque d'accumulation et de rétention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres organes et tissus plus important qu'avec les produits de contrastes à base de gadolinium macrocycliques,**

la Commission considère que PRIMOVIST (acide gadoxétique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MULTIHANCE (acide gadobénique).

09.3 Population cible

La population cible de PRIMOVIST (acide gadoxétique) correspond à l'ensemble des patients pour lesquels est recherchée la détection de lésions hépatiques focales et la fourniture des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM), lorsque ce diagnostic ne peut pas être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase retardée est nécessaire.

Etant donné que les indications de l'IRM avec rehaussement de contraste dans le foie peuvent concerner le diagnostic de différentes maladies, il n'est pas possible d'estimer la population cible de PRIMOVIST (acide gadoxétique).

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

► Autres recommandations

Dans la mesure où tous les produits de contrastes à base de gadolinium (PDCG) peuvent provoquer une rétention de gadolinium, et comme mentionné dans le RCP, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible doit être utilisée.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 août 2020 Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PRIMOVIST 0,25 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 108 5 7) 5 seringues préremplies en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 744 1 0)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) (uniquement pour la boîte de 1 seringue) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 9 juillet 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	V08CA10