

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Conformément à l'article 107k de la directive n° 2001/83/CE, le CHMP a évalué la recommandation du PRAC adoptée le 6 juillet 2017.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Contexte

Les produits de contraste à base de gadolinium sont des complexes du gadolinium paramagnétique (III) contenant différents types de chélateurs organiques. Ils sont utilisés comme produits de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'angiographie par résonance magnétique (ARM). Les produits de contraste à base de gadolinium se distinguent par leur structure: linéaire (gadodiamide, acide gadopentétique, acide gadobénique, acide gadoxétique, gadoversétamide) ou macrocyclique (gadotéridol, gadobutrol, acide gadotérique) et par la charge globale du complexe constitué (ionique ou non ionique).

Dans une saisine antérieure au titre de l'article 31 de la directive n° 2010/83/CE finalisée en 2010, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a conclu que l'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium est associée à un risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS), un syndrome grave mettant en jeu le pronostic vital qui implique une fibrose de la peau, des articulations et des organes internes chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le CHMP a conclu que le risque de FNS diffère selon le produit de contraste à base de gadolinium, ce qui a conduit à la classification de ces produits en trois groupes selon le risque de FNS (risque élevé, risque moyen et risque faible).

Depuis la finalisation de la saisine, plusieurs études réalisées chez l'animal et chez l'Homme ont été publiées montrant l'accumulation de gadolinium dans des tissus tels que le foie, les reins, les muscles, la peau et les os après administration de produits de contraste à base de gadolinium. En outre, des publications récentes ont montré que le gadolinium s'accumule également dans le cerveau.

En janvier 2016, dans le cadre d'une procédure PSUSA, le PRAC a évalué toutes les publications et données disponibles liées à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau et a recommandé le retrait de mentions des informations sur le produit indiquant que ces produits ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique intacte pour l'ensemble des produits de contraste à base de gadolinium. Il a également été demandé aux TAMM de mettre à jour les spécifications de sécurité dans les plans de gestion des risques de ces produits afin de tenir compte de ces résultats. Le PRAC a considéré toutefois que les connaissances sur l'accumulation dans le cerveau et ses conséquences cliniques nécessitaient un examen plus poussé dans le cadre pertinent, ce qui requiert donc une évaluation à l'échelle de l'UE.

Le 9 mars 2016, la Commission européenne a lancé une procédure résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du gadolinium, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a évalué l'ensemble des données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des médicaments contenant du gadodiamide, de l'acide gadopentétique, de l'acide gadobénique, de l'acide gadoxétique, du gadotéridol, du gadobutrol, de l'acide gadotérique et du gadoversétamide dans le cadre de la procédure au titre de l'article 31 de la directive n° 2001/83/CE.

Bénéfices

Les bénéfices des produits de contraste à base de gadolinium ont été démontrés du fait de l'amélioration de la qualité de l'imagerie IRM par rapport aux IRM sans contraste, ce qui renforce la performance diagnostique de ces examens dans la détection de la maladie, le pronostic et la prise en charge des patients. Cette utilisation de produits de contraste s'est avérée importante pour la visualisation de l'anatomie, la physiologie et la fonctionnalité de nombreuses parties de l'organisme et des organes internes dans le cadre d'un examen diagnostique pour le dépistage d'un large éventail de maladies, parmi lesquelles: cancers, maladies inflammatoires et maladies dégénératives.

Les indications approuvées des produits de contraste à base de gadolinium sont d'ordre général et pour l'imagerie du corps entier, qui inclut tous les organes, à l'exception des produits de contraste à base de gadolinium ayant des indications ciblées liées à des propriétés physico-chimiques spécifiques permettant de mettre en évidence des caractéristiques spécifiques.

Dans l'imagerie hépatique, certains produits de contraste à base de gadolinium permettent une imagerie de phase retardée. Il existe en effet deux phases d'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium dans l'IRM hépatique:

- la phase dynamique, au cours de laquelle tous les produits de contraste à base de gadolinium autorisés peuvent être employés dans l'imagerie hépatique,
- la phase retardée, qui dépend du captage sélectif d'un produit de contraste à base de gadolinium par les hépatocytes fonctionnels, ce qui permet de mettre en contraste et de visualiser le parenchyme hépatique normal et d'améliorer la description et la détection de lésions telles que les kystes et carcinomes hépatocellulaires.

Il a été démontré que deux produits de contraste à base de gadolinium linéaire, l'acide gadoxétique et l'acide gadobénique, sont captés par les hépatocytes et sont les seuls produits de contraste spécifiques au foie qui peuvent être utilisés à la fois dans l'imagerie dynamique et retardée. Il s'agit d'un avantage pertinent sur le plan clinique car ces produits de contraste permettent une imagerie dynamique du foie pour les lésions hépatiques fortement vascularisées ainsi que la détection de lésions visibles uniquement en phase retardée.

L'acide gadoxétique est fortement capté par le foie, il est administré à faible dose (0,025 mmol/kg de poids corporel) et il dispose d'un délai court avant l'imagerie retardée (20 minutes). Son efficacité clinique a été démontrée dans l'imagerie hépatique. Ainsi, on considère que l'acide gadoxétique apporte un avantage additionnel dans la prise en charge des patients en réduisant l'exposition au gadolinium par la faible dose administrée, le captage hépatique très significatif et le délai court avant l'imagerie retardée.

L'utilité clinique de l'acide gadobénique a également été démontrée dans le foie où il est capté dans une moindre mesure et nécessite une dose plus élevée (0,05 mmol/kg de poids corporel) et un long délai avant l'imagerie retardée (40 min).

En outre, deux produits de contraste à base de gadolinium, l'acide gadopentétique et l'acide gadotérique, sont autorisés comme formulations pour administration par voie intra-articulaire pour l'arthrographie par résonance magnétique et peuvent servir de produits de contraste pour des lésions spécifiques. Ils sont administrés à de faibles concentrations, environ 200 fois moins que les produits de contraste à base de gadolinium par voie intraveineuse, et le risque que des patients y soient exposés à répétition est plus faible pour l'indication d'arthro-IRM que pour les indications avec le produit utilisé par voie intraveineuse.

Risques

Données non cliniques

Toxicité du gadolinium non chélaté

Le gadolinium non chélaté s'est avéré toxique dans les études non cliniques et a entraîné des effets tels qu'une nécrose cellulaire, une fibrose et des lésions liées au dépôt minéral. Une étude *in vitro* sur des neurones de rat a révélé que le gadolinium induisait une cytotoxicité par le biais d'une lésion oxydative. En outre, on observe des toxicités de produits de contraste à base de gadolinium dans d'autres organes, tels que le rein (ce qui entraîne la FNS) et la peau (ce qui entraîne des plaques cutanées), que l'on considère comme étant liées au gadolinium libéré du chélate.

Dépôt de gadolinium dans le cerveau

Il existe actuellement des preuves cumulées dans les publications que le gadolinium est déposé dans le cerveau. Plusieurs articles sur les modèles basés sur les rats ont démontré une amélioration du signal pondéré en T1 dans les noyaux cérébelleux profonds (NCP), l'équivalent du noyau dentelé (ND) chez l'Homme, après administration de produits linéaires. Le contraste après administration de gadobénate de diméglumine (Multihance) ou de gadopentétate de diméglumine (Magnevist) est apparu de façon plus progressive qu'avec le gadodiamide. Un tel contraste n'a pas été observé avec le gadotérate de méglumine (Dotarem).

Des études ultérieures ont tenté de caractériser et de quantifier le dépôt de gadolinium dans le cerveau. Les études sur le rat ont révélé du Gd résiduel dans le cerveau des rats après une administration répétée de produits de contraste à base de gadolinium linéaire sous au moins 3 formes distinctes: des petites molécules solubles (probablement du produit de contraste à base de gadolinium intact), des macromolécules solubles et dans une plus grande mesure, une forme insoluble. Les fractions solubles dans le cerveau chez les animaux recevant des produits linéaires contenaient une proportion de macromolécules; les macromolécules liées au gadolinium n'ont pas été détectées dans le cerveau d'animaux ayant reçu des produits macrocycliques. La plus grande quantité de gadolinium récupérée des tissus cérébraux de rats est survenue avec le gadodiamide, suivi du gadobénate et du gadopentétate.

Une étude sur les rats a aussi confirmé le résultat selon lequel le taux de Gd dose-dépendant dans le cerveau pour les produits linéaires est probablement lié à la dose cumulée plutôt qu'à une forte dose unique ou un schéma posologique constitué de petites doses répétées.

Les données non cliniques issues d'études de microscopie électronique (ME) sur le tissu cérébral ont aussi fourni des preuves de dépôts de Gd filamenteux et denses en électrons dans les régions où l'on observe un hypersignal T1 suite à l'administration de gadodiamide.

Les preuves non cliniques montrent aussi un risque de libération de gadolinium dans le cerveau depuis le ligand chélatant avec les produits de contraste à base de gadolinium linéaire; on n'observe pas ce risque de libération à partir du ligand chélatant avec les produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique. On s'attend à ce que le gadolinium lié à des macromolécules ait une relaxivité supérieure et la capacité de produire un signal pondéré en T1 à une faible concentration.

Les formes moléculaires précises du Gd soluble lié à des macromolécules ne sont pas connues, mais il est plausible que les macromolécules soient liées à un ion Gd^{3+} déchélaté.

Il devrait y avoir une possibilité accrue d'une libération de gadolinium dans le cerveau avec les produits linéaires qui ont une stabilité cinétique et thermodynamique inférieure et ont donc plutôt tendance à libérer du gadolinium dans l'environnement tissulaire. Il est raisonnable de penser que le gadolinium

peut déchéler à partir des produits de contraste à base de gadolinium linéaire et se lier aux macromolécules dans le cerveau humain de façon analogue à celle observée dans les cerveaux de rongeurs.

Durée de la rétention du gadolinium dans le cerveau.

Avec les produits linéaires évalués dans des études non cliniques, il a été démontré que l'intensité du signal en T1 dans les NCP a persisté pendant au moins 1 an sans que l'intensité ne diminue. Les études de toxicité du gadolinium à expositions répétée ont montré que les faibles taux absolus de gadolinium dans le cerveau ont été observés 1 semaine après l'administration. Les taux demeuraient faibles à 20 semaines et aucune diminution additionnelle n'a été observée à la semaine 50, ce qui suggère la possibilité de rétention de gadolinium dans le cerveau sur le long terme sans preuve de clairance à un an. La présence de Gd dans le cerveau à la suite de la dernière administration d'autres produits linéaires, l'acide gadopentétique et l'acide gadobénique, était aussi restée au même taux après la même période.

On observe seulement une augmentation transitoire de l'intensité du signal en T1 et du taux de gadolinium (mesuré par ICP-MS¹, ce qui ne distingue donc pas la forme moléculaire du Gd) avec les produits macrocycliques. Une autre étude a montré qu'à un an, les taux de Gd dans le cerveau après administration d'acide gadotérique, un produit macrocyclique, sont plus de 30 fois inférieurs par rapport au gadodiamide (linéaire).

Une autre étude a montré que l'administration de produits de contraste à base de gadolinium linéaire, le gadodiamide et l'acide gadobénique, directement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a entraîné un signal plus intense dans les NCP chez le rat jusqu'à 5 semaines après l'administration. On n'a observé aucune hyper-intensité du produit macrocyclique gadobutrol après ce délai.

Les données montrent donc que les produits linéaires sont déposés dans le cerveau où ils sont retenus et restent présents pendant un an, voire plus longtemps. Les données semblent suggérer que les produits macrocycliques sont aussi déposés dans le cerveau mais qu'ils ne montrent qu'une augmentation transitoire du Gd, qui disparaît ensuite rapidement.

Données cliniques

Accumulation dans le cerveau

On a observé dans plusieurs études chez l'Homme la mise en contraste du ND et du globus pallidus (GP) sans produits de contraste après une utilisation antérieure de produits de contraste à base de gadolinium linéaire. Un certain nombre d'études ont montré une corrélation entre le nombre d'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium linéaire et les changements d'intensité du signal. Cette relation renforce encore l'interprétation des études IRM, selon laquelle l'accumulation de gadolinium dans le cerveau a un effet de causalité avec l'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium.

L'augmentation du signal en T1 a été documentée dans plusieurs études cliniques et non cliniques, démontrant que les données sont cohérentes chez la souris, le rat et l'Homme, ce qui confirme la solidité des résultats montrant l'augmentation de l'intensité du signal.

Des études IRM plus récentes ont documenté des augmentations de l'intensité du signal dans le cerveau associées aux produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique, ce qui suggère que ces produits sont également susceptibles de déposer du gadolinium dans le cerveau. Ces études ont toutefois des limites significatives (par exemple, les études n'ont pas réussi à exclure l'exposition aux

¹ ICP-MS: Spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif

produits de contraste à base de gadolinium linéaire avant la période de l'étude) et ainsi, elles n'établissent pas de relation de causalité avec les produits macrocycliques.

Les données des échantillons d'autopsie ont montré que le plus fort taux de gadolinium dans le cerveau a été observé chez les patients ayant été exposés au gadodiamide à plusieurs reprises, ce qui suggère que le nombre de doses reçues a un effet sur le dépôt du gadolinium. L'étude a également observé que les changements d'intensité du signal sont fortement corrélés à la quantité de gadolinium détectée par ICP-MS.

Les conséquences cliniques à long terme de cette rétention de gadolinium restent inconnues. Même si aucun effet indésirable neurologique n'a été montré comme découlant de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, les données de sécurité à long terme sont limitées. Les effets néfastes et interactions potentielles avec les processus de la maladie sont plausibles, compte tenu des données de stabilité qui suggèrent la déchélation de produits linéaires in vivo et de la toxicité connue du gadolinium non chélaté. En se basant sur la connaissance de la fonction des zones du cerveau touchées (dont le ND et le GP), on compte parmi ces effets des troubles de la motricité fine ou des troubles cognitifs, particulièrement chez les personnes souffrant d'une maladie neurologique qui pourrait masquer de tels événements. Ces effets peuvent être différés et subtils.

De plus, il est possible que le dépôt de gadolinium puisse aggraver les maladies inflammatoires existantes étant donné qu'une accumulation dans les lésions inflammatoires a été observée. Ceci a fait l'objet d'une discussion avec des experts cliniques dans le cadre d'une réunion spéciale d'experts qui a confirmé la possibilité d'une association. Toutefois, celle-ci n'a pas encore été démontrée. Les experts ont également déclaré qu'il était plausible que les conséquences cliniques indésirables soient associées à la rétention de gadolinium dans le cerveau.

On craint également que les dépôts de gadolinium dans certains tissus, notamment dans l'os, puissent être libérés ultérieurement, par exemple au cours de la perte de densité osseuse en vieillissant ou de la grossesse/l'allaitement, exposant ainsi les patients à une nouvelle distribution systémique de gadolinium.

Effets de l'insuffisance rénale

Les produits de contraste à base de gadolinium sont principalement excrétés par voie rénale et un délai d'élimination prolongé en raison d'une insuffisance rénale grave pourrait, en théorie, augmenter le potentiel d'accumulation dans le tissu cérébral.

Les données disponibles chez l'Homme appuient la conclusion selon laquelle, bien qu'une insuffisance rénale ne soit pas une condition nécessaire à l'augmentation de l'hyperintensité du signal dans le cerveau, elle augmente l'accumulation dans le cerveau et l'hyperintensité du signal.

L'insuffisance rénale est aussi connue pour augmenter la rétention de Gd à long terme chez les rats, ce qui correspond à la tendance des produits de contraste à base de gadolinium à libérer du Gd in vivo. Une administration répétée de gadodiamide chez des rats souffrant d'insuffisance rénale a été associée à une augmentation de l'hyperintensité en T1 dans les noyaux cérébelleux profonds par rapport aux contrôles avec une fonction rénale normale.

On peut donc en conclure que l'insuffisance rénale n'est pas une condition nécessaire au dépôt de Gd, mais qu'elle peut toutefois augmenter la quantité de Gd déposée dans le cerveau.

Autres aspects liés à la sécurité

Fibrose néphrogénique systémique (FNS)

La libération de gadolinium chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère peut entraîner une fibrose néphrogénique systémique (FNS), un syndrome grave mettant en jeu le pronostic vital qui entraîne une fibrose de la peau, des articulations et des organes internes. Tous les produits de contraste à base de gadolinium sont éliminés par les reins dans une certaine mesure. Cela varie entre 50% pour l'acide gadoxétique et 100% pour la plupart des autres membres de la classe médicamenteuse. L'élimination des produits de contraste à base de gadolinium est donc réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Un délai d'élimination long chez des patients atteints d'une insuffisance rénale et la libération de gadolinium lié aux produits de contraste à base de gadolinium sont les principaux facteurs contribuant au développement de la FNS.

Les produits qui contiennent du gadolinium ont été stratifiés selon la catégorie de risque de FNS, et les informations sur le produit incluent des avertissements et des restrictions sur l'utilisation des produits liés à un risque important de FNS chez les patients souffrant de troubles rénaux, y compris une contre-indication des produits à risque élevé de FNS chez les patients avec une insuffisance rénale grave ou aiguë qui devront utiliser des produits à faible risque.

Les produits de contraste à base de gadolinium linéaire sont associés à un risque significatif de FNS. La mise en œuvre de mesures de réduction du risque semble efficace, d'après les évaluations annuelles des rapports de cas spontanés.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité ou anaphylactoïdes aux produits de contraste à base de gadolinium peuvent se manifester avec différents signes et symptômes cliniques. Plusieurs de ceux-ci sont des réactions courantes mais habituellement sans gravité, telles que: éruption cutanée, urticaire, rougeurs. Le taux absolu de réactions d'hypersensibilité aux produits de contraste à base de gadolinium est faible, à savoir environ 0,01% à 0,001% selon les études portant sur les réactions d'hypersensibilité. Ces réactions sont généralement sans gravité, seul un très faible taux de patients souffrant de réactions d'hypersensibilité graves. Il n'existe pas de preuve robuste d'une réelle différence dans le taux de réactions d'hypersensibilité ou d'autres réactions aiguës associées aux produits de contraste à base de gadolinium ou d'une différence dans le taux d'EIM fatals dans la classe de médicaments.

Plaques associées au gadolinium

Des études ont observé des plaques associées au gadolinium avec de la sclère visible à l'histologie avec certains produits de contraste à base de gadolinium chez des patients ne manifestant par ailleurs aucun signes ou symptômes de fibrose néphrogénique systémique.

Faisabilité des études cliniques

Le PRAC a évalué les études cliniques potentielles à mener afin de répondre pleinement aux préoccupations graves d'effets neurologiques plausibles. La faisabilité de telles études est considérée comme peu probable, étant donné l'hétérogénéité de la population de patients recevant une IRM.

Les études cliniques observationnelles sont limitées car les méthodes permettant de mesurer les répercussions cognitives ou neurologiques et motrices négatives ne recourent pas nécessairement les méthodes habituelles, ou ne sont pas mesurées systématiquement et ne sont peut-être ni fiables ni valides.

Les études cliniques interventionnelles comparant les différents produits pourraient être considérées comme contraires à l'éthique.

Le schéma de toute étude clinique future examinant la sécurité à long terme des produits de contraste à base de gadolinium chez les patients nécessiterait un grand nombre de patients pour pouvoir détecter des effets indésirables sur la cognition (troubles cognitifs) ou les capacités physiques (motricité fine) de faible ampleur. De telles études de sécurité sur le long terme sont difficilement réalisables dans un délai raisonnable.

Activités de réduction des risques

Afin de réduire le risque d'accumulation de Gd dans le cerveau et le préjudice potentiellement associé aux produits de contraste à base de gadolinium linéaire, le PRAC a envisagé différentes options en matière de réduction des risques, telles qu'un avertissement dans le RCP, des contre-indications et des activités supplémentaires de réduction des risques.

D'après les données disponibles, aucun groupe de patients spécifique susceptible de ne pas connaître de rétention de Gd dans le cerveau n'a été identifié, car l'on s'attend à ce que les enfants et les adultes montrent une accumulation de Gd dans le cerveau. De plus, le PRAC n'a pas pu définir de seuil sûr d'exposition et de taux de rétention de gadolinium dans le cerveau ni définir une période pendant laquelle un effet indésirable potentiel pourrait se manifester.

Ainsi, le PRAC a considéré que la restriction de l'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium linéaire à certaines indications ou à certains groupes de patients ne serait pas justifiée et exposerait toujours les patients à un risque d'accumulation de gadolinium dans le cerveau, et que les activités de réduction des risques telles que les avertissements dans le RCP ou d'autres contre-indications ne limiterait pas l'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium linéaire, car aucun taux d'accumulation de gadolinium sûr dans le cerveau n'a été déterminé.

Le PRAC a également envisagé de limiter le nombre de doses pour les patients et a conclu qu'il existait des difficultés pratiques pour limiter le nombre de doses car il n'est pas possible de préciser quel produit de contraste a été administré aux patients dans le passé, et il ne serait pas possible d'assurer la restriction effective du nombre de doses administrées pendant la vie du patient.

Rapport bénéfice/risque

Produits de contraste à base de gadolinium linéaire administrés par voie intraveineuse

Étant donné (a) les preuves qui indiquent que les produits de contraste à base de gadolinium libèrent du Gd de leurs molécules de ligand chélatant en raison de la faible stabilité cinétique et thermodynamique; (b) la toxicité connue du gadolinium non chélaté; (c) les données étayant la capacité des produits de contraste à base de gadolinium linéaire à atteindre et à s'accumuler dans le cerveau; (d) le fait que les produits linéaires sont retenus et demeurent présents pendant un an ou plus dans le cerveau; et (e) le dépôt dans d'autres tissus avec les lésions associées; le PRAC a considéré que ces préoccupations liées au potentiel de lésions neurologiques associées à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau étaient raisonnables et sérieuses. Compte tenu des zones du cerveau affectées (dont le ND et le GP), les effets neurologiques potentiels incluent des troubles de la motricité fine ou des troubles cognitifs, particulièrement chez les patients souffrant d'une maladie neurologique, qui pourrait masquer de tels événements.

Afin de répondre aux préoccupations graves liées aux effets neurologiques potentiels, le PRAC a évalué la faisabilité d'études cliniques de sécurité observationnelles et interventionnelles et a conclu que de telles études ne sont pas réalisables dans un délai raisonnable.

De plus, étant donné qu'aucun groupe spécifique de patients présentant un plus faible risque d'accumulation dans le cerveau et qu'aucun seuil sûr de rétention dans le cerveau n'a pu être identifié, la restriction de l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire à certaines indications ou à certains groupes de patients a été considérée comme inappropriée. De plus, la restriction du nombre de doses administrées au cours de la vie d'un patient soulève des difficultés pratiques et ne serait donc pas efficace.

En tenant compte des préoccupations graves sur le potentiel de troubles neurologiques, de dépôt dans d'autres tissus et des risques associés ainsi que les risques déjà identifiés associés à l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire (y compris le risque significatif de FNS et les plaques associées au gadolinium), le PRAC a donc considéré que l'avantage du contraste dans l'IRM ne l'emporte pas sur les risques connus et potentiels liés à ces produits.

Le PRAC a également examiné les deux produits de contraste à base de gadolinium linéaire suivants: l'acide gadoxétique et l'acide gadobénique dans l'indication d'imagerie hépatique. Ces produits sont captés par les hépatocytes et, outre l'imagerie dynamique, peuvent fournir une imagerie des lésions hépatiques fortement vascularisées en différé et permettre la détection de lésions qui ne sont visibles qu'en imagerie retardée.

Pour l'acide gadobénique, les études disponibles ne montrent pas de différences en matière de relaxivité, de qualité de l'image ou de performance technique. L'acide gadobénique est capté par le foie. Toutefois, en tenant compte de l'étendue du captage hépatique, la dose élevée (0,05 mmol/kg de poids corporel) requise et le long délai avant l'imagerie retardée (40 minutes), le PRAC a considéré que l'avantage lié aux produits contenant de l'acide gadobénique dans l'ensemble des indications autorisées, y compris l'imagerie hépatique, ne l'emporte pas sur les risques potentiels et identifiés associés à l'utilisation de ce produit.

Pour le produit linéaire acide gadoxétique dont l'utilité clinique dans l'imagerie hépatique a été démontrée, compte tenu de son fort captage par le foie, de son administration à faible dose (0,025 mmol/kg de poids corporel) et du court délai avant l'imagerie retardée (20 minutes), le PRAC a considéré qu'il constituait un avantage additionnel dans la prise en charge des patients grâce à une exposition au gadolinium réduite par la faible dose administrée et un court délai avant l'imagerie retardée. Dès lors, le bénéfice de l'acide gadoxétique l'emporte sur le risque.

Produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique

Les produits de contraste à base de gadolinium macrocycliques ont un très faible potentiel de rétention de gadolinium par les tissus, sont très stables et sont associés à un faible risque de déchélation. Bien qu'une accumulation en termes d'augmentation de l'intensité du signal en T1 et du gadolinium mesuré dans le cerveau (probablement sous la forme intacte de la molécule du produit de contraste à base de gadolinium) avec ces produits, la persistance à long terme dans le cerveau n'a pas été observée. Pour ces produits, le PRAC a considéré que le risque pouvait être mitigé par la restriction de l'utilisation, l'emploi de la dose la plus faible qui apporte un contraste suffisant à des fins diagnostiques et à l'aide d'un avertissement dans les informations sur le produit afin de réduire le potentiel d'accumulation de gadolinium dans le cerveau et les autres organes et tissus.

En outre, les produits macrocycliques sont associés à un faible risque de FNS.

Compte tenu des éléments ci-dessus, le PRAC a considéré que les bénéfices des produits macrocycliques l'emportaient sur les risques.

Produits de contraste à base de gadolinium par voie intra-articulaire

L'acide gadopentétique et l'acide gadotérique sont administrés à de très faibles doses par voie intra-articulaire. Ces produits présentent donc un faible risque d'accumulation dans les tissus. En outre,

L'utilisation répétée de ces produits est très improbable. Le PRAC a donc considéré que les bénéfices de ces produits l'emportaient sur les risques.

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de la recommandation du PRAC au cours de la réunion du PRAC en 2017, deux TAMM (Bracco et GE Healthcare) ont exprimé leur désaccord avec la recommandation initiale du PRAC.

Le PRAC a confirmé qu'il avait examiné l'ensemble des données soumises par les TAMM dans le cadre de la procédure de saisine initiale. Néanmoins, compte tenu des motifs détaillés fournis par les TAMM, le PRAC a évalué les données disponibles une nouvelle fois dans le cadre du réexamen.

Conclusions du PRAC sur les motifs de réexamen.

Le PRAC a tenu compte des motifs détaillés soumis par les TAMM dans le cadre de cette procédure de réexamen et des données scientifiques qui les sous-tendent.

Accumulation de gadolinium (Gd) dans le cerveau

En ce qui concerne l'affirmation selon laquelle le gadodiamide ne libère quasiment pas de Gd dans l'organisme, le PRAC a noté qu'à 37 °C dans le sérum humain, le Gd se dissocie rapidement de son chélateur *in vitro* (Frenzel et al. 2008). Le PRAC a considéré qu'il était très improbable que la libération de Gd par le gadodiamide soit plus lente *in vivo* qu'*in vitro*. Une plus grande stabilité *in vivo* qu'*in vitro* nécessiterait l'occurrence de produits stabilisants *in vivo*, mais aucune preuve concluante confirmant la stabilité accrue du complexe de Gd dans l'organisme n'a été fournie par le TAMM.

De nombreuses préparations, notamment de produits de contraste à base de Gd linéaire, contiennent un surplus de chélateur libre afin d'attraper rapidement tout Gd libéré. Ceci indique clairement que la déchélation potentielle dans l'organisme est un phénomène reconnu. La libération spontanée de Gd depuis son chélateur, la concurrence entre le Gd et d'autres métaux (par exemple, dans les zones du cerveau riches en métaux) et la concurrence entre le chélateur et d'autres chélateurs (par exemple, macromolécules) peuvent survenir dans l'organisme. Plus particulièrement, le zinc, le cuivre et le fer (Frenzel et al., 2008) sont décrits comme des métaux compétiteurs pouvant libérer du Gd; les glycosaminoglycanes tels que l'héparine peuvent se lier au Gd et ainsi le séparer de son chélateur pharmacologique. Ces effets peuvent être reproduits *in vitro* et diminueront davantage la stabilité du complexe de produit de contraste à base de gadolinium *in vivo*.

En ce qui concerne la validité d'une étude de distribution *ex vivo* menée par Frenzel et al. (2017), le PRAC a reconnu que l'étude ne contribuait pas à comprendre précisément quelle forme de produit de contraste basée sur le Gd était stockée dans l'organisme. Le PRAC a considéré toutefois que l'étude confirmait, tout comme d'autres études, que les chélateurs linéaires entraînaient le stockage d'une plus grande quantité de Gd et qu'il existait une différence entre les chélateurs linéaires et macrocycliques en ce qui concerne la liaison aux macromolécules insolubles. Ainsi, la relativement faible liaison des chélateurs linéaires au Gd est mise en évidence dans diverses expériences (parmi lesquelles celles de Port et al., 2009 et Sieber et al., 2008). Il est donc peu probable que le complexe soit entièrement stable *in vivo*.

En ce qui concerne l'affirmation du TAMM selon laquelle les produits de contraste à base de gadolinium linéaire n'entraînent pas une rétention de Gd accrue et ne sont pas libérés plus lentement des tissus cérébraux par rapport aux produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique, le PRAC a considéré que l'étude menée par McDonald et al. (2017) qui confirme l'hyperintensité en T1 dans le

noyau dentelé latéral de rat 1 semaine après l'administration de produits macrocycliques (Gadovist et Prohance), présentait plusieurs défauts:

- Seul un signal faible a été détecté dans une région du cerveau que McDonald et al. ont supposé être le noyau dentelé (ND), mais cette attribution n'est pas convaincante au regard des chiffres donnés.
- La forme et la taille du signal en T1 sont très différentes de la forme du signal observée dans deux autres publications (Jost et al., 2016 et Robert et al., 2015) et on ne peut pas affirmer avec certitude que la région du signal mis en évidence correspond bien au ND ou à d'autres régions du cerveau.
- La rétention de Gd a été étudiée plutôt précocement (une semaine) après l'arrêt du traitement, le Gd détecté pourrait ainsi ne pas être représentatif de la forme stockée sur le long terme. Smith et al. 2017 ont décrit que le Gd stocké continuait de diminuer après une semaine, il est donc clair qu'un stockage transitoire existe et que celui-ci est distinct du matériel qui persiste à long terme.
- Le taux tissulaire de Gd est plutôt élevé et très variable chez les animaux témoins ayant reçu le soluté physiologique. Tous les animaux auraient dû boire l'eau d'une même source.
- De plus, les dépôts denses dans différents tissus ont été détectés après administration d'un produit de contraste à base de gadolinium par microscopie électronique en transmission (MET). Ils ont été considérés comme des dépôts de GD. La fiabilité de la méthode de quantification de Gd dans les tissus était incertaine.
- Des taux de Gd élevés manifestant une variabilité interindividuelle ont été détectés chez des témoins traités par sérum physiologique. Les auteurs n'ont pas été en mesure de fournir une explication adéquate. Il est important de noter que McDonald et al. (2017) n'ont rapporté qu'un très faible dépôt de Gd. Ils ont toutefois décrit les résultats de MET de nodules denses en électrons dans les tissus d'animaux traités par ProHance qui étaient au départ supposés être des dépôts de Gd en raison de leur ressemblance évidente. Néanmoins, une analyse plus poussée n'a pas révélé de Gd dans ces nodules. On a donc supposé que le taux tissulaire de Gd serait faible sans explorer d'autres possibilités pouvant expliquer ces structures denses. De plus, l'écart type du Gd contenu dans le cerveau était très élevé pour le Gadovist. Ces observations n'écartent pas la possibilité que la méthode employée pour la détermination du Gd ne soit pas fiable dans certaines circonstances.

Compte tenu de ces incertitudes, il n'est pas possible de tirer de conclusions quant au comportement différent ou similaire des différents produits de contraste étudiés par McDonald et al.

Le PRAC a également noté que les doses élevées de produits de contraste à base de gadolinium ont été évaluées (20x2,5 mmol) par McDonald et al. au cours d'une étude d'une durée relativement courte (par exemple, les doses totales évaluées par Frenzel et al., 2017, étaient la moitié de celles évaluées par McDonald et al. (10x2,5 mmol), tandis que le délai avant le dernier échantillonnage par Frenzel et al., 2017, était de 24 jours au lieu de 7 jours dans l'étude de McDonald, 2017).

Ainsi, le PRAC a considéré que l'étude de McDonald n'avait aucune incidence sur ses conclusions antérieures et a noté que cet avis était également soutenu par le groupe d'experts ad hoc qui s'est réuni le 19 juin.

De plus, de faibles concentrations de produits linéaires contenant du gadolinium ainsi que de produits macrocycliques ont été détectées dans des études non cliniques et cliniques par spectrométrie de masse. Dans des études non cliniques (Robert et al. 2016 Lohrke et al. 2015; Lohrke et al. 2016; Kartamihardja et al. 2016a; Kartamihardja et al. 2016b; Smith et al. 2017; Rasschaert et al. 2016; études non publiées du TAMM) les taux étaient typiquement environ 10 fois plus importants avec les produits linéaires.

Les données d'autopsies cliniques sont hétérogènes et il est donc difficile de comparer les taux. Ces données doivent cependant être évaluées dans le contexte où des études non cliniques montrent des taux de gadolinium plus élevés dans les tissus cérébraux après l'exposition à des produits de contraste à base de gadolinium linéaire par rapport à l'exposition à des produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique. Les preuves non cliniques montrent aussi un potentiel de libération de gadolinium dans le cerveau depuis le ligand chélatant avec les produits de contraste à base de gadolinium linéaires, mais pas avec les produits de contraste à base de gadolinium macrocycliques (Frenzel et al. 2017).

D'après les connaissances actuelles sur le dépôt de gadolinium dans le cerveau, les composés linéaires ont été détectés dans le cerveau à un degré plus important que les composés macrocycliques et ils semblent y être stockés sous une forme ne permettant pas une élimination précoce. Les composés linéaires persistent donc particulièrement dans le cerveau. Le résultat clinique (par exemple, Radbruch et al.) selon lequel les produits macrocycliques n'entraînent pas d'hyperintensité du T1 dans le cerveau a été reproduit par d'autres groupes et peut donc être considéré comme avéré.

En résumé, le PRAC a considéré qu'il n'existait pas de nouveaux arguments remettant en question ses avis précédents concernant la déchélation du gadolinium, d'où le rôle important de la faible stabilité des produits de contraste contenant des complexes linéaires de gadolinium dans la disposition des tissus.

Toxicité de l'accumulation de gadolinium (Gd) dans le cerveau

La toxicité des produits de contraste à base de gadolinium a été principalement attribuée à la dissociation du Gd des complexes chélatés. On pense que cette dissociation est liée aux différences de stabilité entre les complexes des divers types de produits de contraste à base de gadolinium (Spencer et al. 1997). Les ions de lanthanides tels que le gadolinium peuvent se lier aux enzymes de liaison du Ca^{2+} et interférer avec les canaux calciques, en raison de la concurrence avec le Ca^{2+} dans les processus cellulaires et biochimiques, ce qui peut entraîner des effets biologiques indésirables (Sherry et al. 2009).

En ce qui concerne les études non cliniques, le gadolinium non chélaté sous forme de chlorure de gadolinium s'est avéré toxique et a causé des effets tels qu'une nécrose cellulaire, une fibrose et des lésions liées au dépôt minéral (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), et une étude in vitro sur des neurones de rat a révélé que le gadolinium induisait une cytotoxicité par le biais d'une lésion oxydative (Xia et al. 2011).

Compte tenu des données d'observation disponibles qui jusqu'à présent n'ont pas corroboré de risque lié à l'accumulation de Gd dans le cerveau, le PRAC a estimé que:

- la portée de l'étude réalisée par Welk et al. (2016) est limitée et la conclusion selon laquelle les résultats n'indiquent pas d'association entre l'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium et le développement d'un parkinsonisme est prématurée. Cependant, cela démontre la complexité et les difficultés associées à l'objectif d'une analyse des effets neurologiques potentiels;
- les résultats de l'étude MCSA (Mayo Clinic Study of Ageing) (McDonald et al. 2017, manuscrit en préparation), sont limités par la petite taille des échantillons, le suivi relativement court en ce qui concerne les effets potentiels à long terme, le manque de discussion sur la sensibilité des critères d'évaluation définis concernant la détection des effets indésirables potentiels, le manque d'informations détaillées sur les méthodes statistiques et leur robustesse, et qu'ils sont globalement trop limités pour garantir la sécurité de l'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium.

Compte tenu de ce qui précède et de l'absence de preuves cliniques relatives à la neurotoxicité due au dépôt de gadolinium, le PRAC a estimé que, bien que les conséquences cliniques de la rétention de gadolinium dans le cerveau soient actuellement inconnues ou demeurent incertaines, l'absence ou l'insuffisance d'informations issues de rapports ne peut pas être considérée comme une preuve que cette toxicité ne se produit pas.

Les régions du cerveau les plus susceptibles à l'accumulation sont le noyau dentelé et le globus pallidus. Ces zones sont impliquées dans la régulation des mouvements volontaires et involontaires; les événements indésirables peuvent éventuellement inclure une ataxie, des tremblements et d'autres troubles moteurs. Les effets indésirables peuvent survenir plus tard et être subtils. Ils peuvent inclure une altération de la motricité fine ou de la fonction cognitive, en particulier chez ceux présentant une maladie neurologique en cours.

Indication d'Omniscan pour un organe particulier

Compte tenu de ce qui a été avancé concernant l'indication cardiaque d'Omniscan, le PRAC a souligné que l'objectif principal de l'imagerie de perfusion myocardique était de détecter une éventuelle ischémie myocardique chez les patients présentant une coronaropathie ou une cardiomyopathie suspectée. L'imagerie de perfusion dans le cadre d'une IRM est généralement effectuée au repos et au cours du stress pharmacologique (par exemple, avec de l'adénosine ou du dipyridamole) et utilise une technique d'imagerie dynamique dans laquelle l'intensité du signal dans le myocarde est évaluée lors du passage du bolus de contraste. La RM cardiaque, y compris la perfusion et l'imagerie à agrandissement différé, fournit des informations pertinentes en matière de viabilité tissulaire dans le cadre de divers troubles cardio-vasculaires, lesquelles sont nécessaires au traitement et à la prise en charge de ces maladies.

En ce qui concerne l'affirmation selon laquelle le gadodiamide (Omniscan) a une indication unique dans l'imagerie de perfusion myocardique, le PRAC a considéré que l'indication pour une IRM du corps entier englobe l'imagerie du cœur, y compris l'imagerie de perfusion myocardique.

Ces conclusions vont dans le sens de l'avis exprimé par les experts lors de la réunion spéciale d'experts, c'est-à-dire que les produits linéaires et macrocycliques peuvent être utilisés de manière interchangeable dans le cadre de l'imagerie cardiaque et qu'il n'y a pas de différence établie ou perçue dans leur utilité clinique.

Indication de Multihance pour une population particulière

En ce qui concerne l'utilisation de Multihance au sein de la population pédiatrique, il a été noté que, bien que les carcinomes hépatocellulaires ainsi que les lésions métastatiques soient courants dans la population adulte, les maladies hépatiques chez les enfants sont généralement diffuses plutôt que focales et les tumeurs sont rares. Le PRAC a conclu que, d'après les données disponibles, Multihance peut continuer à être utilisé chez les patients pédiatriques pour l'imagerie hépatique de la phase retardée.

Relaxivité plus élevée de Multihance

En ce qui concerne l'affirmation selon laquelle la relaxivité plus élevée de Multihance améliorerait l'image et les performances diagnostiques par rapport aux autres produits de contraste à base de gadolinium, il a été observé qu'une plus grande relaxivité, qui a pour résultat un signal plus fort et une image plus nette, ne se traduit pas automatiquement par des différences au niveau des performances diagnostiques. Par conséquent, une conclusion selon laquelle il existe des différences significatives et cliniquement pertinentes concernant la performance diagnostique de deux produits de contraste à base

de gadolinium doit être étayée par des preuves solides tirées d'études cliniques, y compris des preuves démontrant l'amélioration des résultats cliniques et de la prise en charge des patients, ce qui manque actuellement; l'impact sur la réflexion diagnostique et la prise en charge des patients n'a pas été prouvé.

En effet, le PRAC a examiné les résultats de deux comparaisons intra-individuelles (0,1 mmol/kg de poids corporel pour Multihance par rapport à 0,1 mmol/kg de poids corporel pour deux comparateurs actifs [gadopentétate diméglumine et gadodiamide]), chez des patients présentant une maladie du cerveau ou de la colonne vertébrale connue ou suspectée et devant subir une IRM du système nerveux central (SNC) (MH-109, MH-130). Il a conclu que les études avaient comparé en aveugle des images d'IRM obtenues à partir de deux produits de contraste à base de gadolinium et avaient donné des résultats favorisant Multihance en se basant sur l'aspect plus net des images, mais n'avaient mis en évidence aucune différence en matière d'informations diagnostiques disponibles et n'avaient pas déterminé l'impact sur la réflexion diagnostique, la prise en charge des patients ou le résultat clinique. Il a été notamment mentionné que les résultats de l'étude ne démontraient pas directement l'influence sur la prise en charge des patients.

De plus, en ce qui concerne les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des produits de contraste à base de gadolinium macrocycliques (Dotarem, Prohance et Gadovist) recommandant une dose plus élevée pour l'imagerie du SNC, afin d'améliorer la visualisation et l'angiographie, mais pas pour l'imagerie du corps entier, le PRAC a considéré que les différences cliniquement pertinentes au niveau des performances diagnostiques entre Multihance et les produits macrocycliques doivent être étayées par des preuves solides tirées d'études cliniques comparatives plutôt que d'une comparaison des RCP approuvés, qui peuvent présenter des limites.

En ce qui concerne l'affirmation selon laquelle le risque d'événements indésirables cardio-vasculaires serait plus faible pour Multihance, le PRAC a estimé que les données non cliniques ainsi que les données cliniques disponibles ne révélaient pas de différence en matière de risque cardio-vasculaire (induisant un allongement de l'intervalle QT) entre les produits d'imagerie hépatique de la phase retardée.

Hypersensibilité

Compte tenu d'une différence potentielle au niveau de la fréquence des réactions d'hypersensibilité, le PRAC a souligné qu'il s'agissait de réactions rares connues pour tous les produits de contraste à base de gadolinium. Malgré une utilisation mondiale, des effets indésirables graves sont rares; la manifestation la plus courante est l'urticaire. Les décès sont extrêmement rares. Bien que chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux médicaments le risque de réaction puisse être augmenté, celui-ci demeure très faible. Les tests cutanés peuvent faciliter l'identification d'un autre produit de contraste à base de gadolinium. La prémédication par antihistaminiques et corticostéroïdes peut également être appliquée. En général, des médicaments et du matériel appropriés, ainsi qu'un personnel expérimenté dans la prise en charge des réactions d'hypersensibilité devraient être disponibles dans tout cabinet de radiologie.

Compte tenu des différences alléguées en matière de réactions d'hypersensibilité avec Omniscan par rapport aux autres produits de contraste à base de gadolinium, lesquelles reposent sur des méta-analyses des données épidémiologiques disponibles, le PRAC considère que ces différences sont trop subtiles pour influencer le rapport bénéfice-risque et que des essais cliniques d'envergure seraient nécessaires pour confirmer une différence statistique au niveau de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les experts de la réunion spéciale d'experts étaient du même avis.

Fibrose néphrogénique systémique (FNS)

En ce qui concerne la prise en compte du risque de FNS, bien que le PRAC se soit appuyé sur l'évaluation et la classification antérieures du risque de FNS pour les produits contenant des produits de contraste à base de gadolinium, il a estimé que le risque de FNS contribuait au profil de sécurité des produits de contraste à base de gadolinium et était pris en compte pour rendre des conclusions sur l'ensemble du profil de sécurité de ces produits et l'impact ultérieur sur leur rapport bénéfice/risque.

Évaluation nationale

En ce qui concerne la référence à une évaluation antérieure effectuée au niveau national (modification de type II pour étendre l'indication de Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), il convient de noter que l'évaluation de la demande de modification avait une portée différente de la procédure de saisine de l'article 31 et que, par conséquent, ces deux procédures reposent sur un ensemble différent de données; un résultat différent peut donc être justifié. De plus, comme la modification a été conclue parallèlement à l'examen du PRAC, les conclusions de la modification ont été comprises comme étant sans préjudice du résultat de l'examen en cours de l'UE.

Études cliniques

Le PRAC maintient que la réalisation d'études cliniques pour traiter pleinement le risque potentiel associé à l'accumulation de Gd dans le cerveau ne sera pas possible dans un délai raisonnable. Si de telles études devaient toutefois être effectuées, les patients assumeraient les risques tant que la recherche en cours ne serait pas terminée.

Activités de réduction des risques

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont fourni plusieurs propositions de mesures de réduction des risques concernant l'accumulation et la rétention de produits de contraste à base de gadolinium dans le cerveau des patients exposés à ces produits au cours de procédures de diagnostic:

- mettre à jour le RCP pour informer le médecin au sujet de l'accumulation dans le cerveau et réduire l'exposition, et communiquer sur cette mise à jour;
- compléter les informations du RCP avec des programmes éducatifs fondés sur des données probantes;
- étendre la posologie à des doses plus faibles dans le cadre d'applications spécifiques et de contextes cliniques où les progrès de la technologie ont montré que cela était adapté.

Tout d'abord, le PRAC a noté que l'accumulation dans le cerveau est une propriété intrinsèque des produits de contraste à base de gadolinium linéaire en intraveineux et que, par conséquent, l'information sur l'accumulation dans le cerveau dans le RCP n'entraînera pas de réduction des risques potentiels associés à cette accumulation. L'introduction de matériel éducatif ne résoudrait pas non plus ce problème.

En outre, le PRAC a estimé qu'il n'était pas possible de limiter l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire en intraveineux à certaines indications ou à certains groupes de patients car:

- aucun groupe spécifique de patients présentant un risque moins élevé d'accumulation dans le cerveau ne peut actuellement être identifié; Par conséquent, le risque potentiel d'accumulation dans le cerveau et de rétention dans les tissus corporels ne peut être réduit ni par des recommandations visant à contre-indiquer l'utilisation dans des groupes particuliers (par exemple, les enfants,

femmes enceintes, personnes atteintes d'insuffisance rénale, autres groupes), ni en évitant l'utilisation de certains scanners ou de certains paramètres cliniques, y compris l'utilisation répétée, ni en restreignant la réexposition à certains produits ou à certaines classes de produits. En revanche, le PRAC a également noté que, concernant la FNS, un groupe de patients spécifique (insuffisants rénaux et patients se trouvant dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique) pourrait être identifié. Le fait d'avoir évité l'utilisation dans ces populations semble avoir réduit le risque de FNS.

- La mise en œuvre pratique de ces mesures n'est, en outre, pas jugée réalisable dans un contexte clinique. Il existe des difficultés pratiques dans la vie quotidienne clinique pour mettre en œuvre une restriction efficace du nombre de doses administrées pendant la durée de vie d'un patient. Une restriction par nombre de doses peut ne pas être possible dans la pratique clinique, car les expositions antérieures aux produits de contraste à base de gadolinium peuvent ne pas avoir été toutes enregistrées selon le type de produit de contraste à base de gadolinium utilisé. En outre, la fréquence et le calendrier des applications peuvent ne pas être complètement enregistrés dans le dossier patient du radiologue et/ou peuvent ne pas être accessibles au futur radiologue ou médecin généraliste contacté, car le patient a changé de radiologue/médecin généraliste plusieurs fois en raison d'un changement de domicile ou pour d'autres raisons.
- Sans connaître de seuil sûr pour la rétention de gadolinium déchélaté dans le cerveau et les autres tissus corporels, la restriction de l'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium linéaire laissera les patients de la population restante exposés à un risque. En outre, il n'est pas possible de définir une période de temps pendant laquelle aucun effet indésirable potentiel n'aurait le temps de se manifester.

Par conséquent, compte tenu des preuves concernant l'accumulation de Gd dans le cerveau et les effets néfastes plausibles, et l'accumulation de Gd dans d'autres tissus et le risque apparenté identifié, et étant donné que des activités de réduction des risques moins restrictives ne sont pas réalisables ou ne sont pas suffisantes pour ramener le risque de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus à un niveau acceptable, le PRAC a considéré que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des produits de contraste à base de gadolinium linéaire en intraveineux est la mesure la plus appropriée pour atténuer les risques liés à ces produits.

Consultation d'experts

Le PRAC a estimé qu'une deuxième réunion spéciale d'experts était justifiée pour traiter certains des aspects qui faisaient partie des motifs détaillés présentés par Bracco et GE Healthcare.

Dans l'ensemble, les experts ont exprimé des points de vue divergents concernant les activités de réduction des risques.

Un groupe d'experts (y compris le représentant des patients) a appuyé la recommandation du PRAC (à savoir, la suspension de produits linéaires hormis Primovist et Magnevist en intra-articulaire) et sa justification, à l'exception de la suspension de Multihance pour l'imagerie hépatique en l'absence de produits macrocycliques pour cette indication et le manque de disponibilité de Primovist dans un État membre. Il a également été mentionné qu'il existe actuellement peu d'inquiétudes, voire aucune, parmi les experts concernant spécifiquement l'utilisation de produits macrocycliques dans la pratique clinique, et la préoccupation sécuritaire actuelle autour de tous les produits de contraste à base de gadolinium provient de l'utilisation clinique des produits de contraste à base de gadolinium linéaire.

Un autre groupe d'experts a soutenu que les produits macrocycliques étaient plus stables et étaient préférables en tant que produits de contraste de première ligne. Cependant, il n'a pas favorisé la suspension de produits linéaires qui pourraient être préférés par certains radiologues pour leurs

caractéristiques techniques dans certaines conditions (par exemple, l'imagerie du sein ou du cerveau), en particulier dans des conditions qui ne nécessitent pas de procédures d'imagerie fréquentes, ou qui pourraient être utilisés en tant que produits «de deuxième ligne». En outre, selon ce point de vue, il serait important de compléter cette stratégie par des efforts visant à mieux informer les professionnels de la santé, en particulier les praticiens qui demandent l'imagerie, concernant le choix de produits de contraste en fonction des différentes conditions et indications, afin d'accroître la prise de conscience générale de l'analyse des risques.

Une position intermédiaire a également été exprimée au sein du groupe d'experts, selon laquelle les produits linéaires ne doivent pas être suspendus, mais les produits macrocycliques doivent être utilisés comme produits de contraste de première ligne (à l'exception du foie), à moins que les TMM ne produisent des données d'essai pertinentes indiquant clairement des résultats supérieurs en matière de prise en charge des patients avec l'utilisation de leur produit linéaire par rapport aux macrocycliques.

Pour tous les produits de contraste à base de Gd, les experts ont déclaré que les principes généraux ALARA (niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre) doivent être utilisés et que l'exposition à tous les produits de contraste à base de gadolinium doit être réduite, en réduisant la dose ou en utilisant d'autres méthodes de diagnostic, si possible.

Les conclusions détaillées de la réunion se trouvent dans la pièce jointe 11 du rapport d'évaluation du PRAC.

Rapport final bénéfique/risque

Produits de contraste à base de gadolinium linéaire

Compte tenu des preuves de l'accumulation des produits de contraste à base de gadolinium dans le cerveau, du fait que des composés linéaires ont été détectés dans le cerveau à une quantité beaucoup plus élevée que les composés macrocycliques et qu'ils demeurent dans le cerveau pendant une période plus longue, et compte tenu de la toxicité du Gd démontrée dans les études non cliniques, des graves inquiétudes concernant les dommages neurologiques potentiels, des dépôts dans d'autres tissus et de leurs risques potentiels, et des risques identifiés associés à l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire (y compris le risque de FNS et de plaques associées au gadolinium), et compte tenu de l'intégralité du profil de sécurité de ces produits, le PRAC a maintenu sa conclusion selon laquelle le bénéfice concernant l'amélioration des images RM des produits linéaires en intraveineux ne l'emporte pas sur les risques connus et potentiels de ces produits.

Le PRAC a également examiné les deux produits de contraste à base de gadolinium linéaire suivants: l'acide gadoxétique (Primovist) et l'acide gadobénique (Multihance). Ces produits subissent une absorption hépatique et ont donc une utilité clinique pour l'imagerie de lésions hépatiques mal vascularisées, en particulier de la phase retardée, qui ne peuvent pas être étudiées de manière adéquate avec des produits sans absorption hépatique, ce qui permet de diagnostiquer précocement des maladies potentiellement mortelles. Par conséquent, le PRAC a estimé que les bénéfices de l'acide gadobénique et de l'acide gadoxétique l'emportent sur leurs risques dans le cadre de l'imagerie hépatique de la phase retardée. Toutefois, le PRAC a considéré que le fait que l'utilité clinique l'emporte sur les risques liés à l'accumulation de gadolinium est limité à l'imagerie hépatique de la phase retardée et il recommande donc que l'indication de l'acide gadobénique soit réservée à cette utilisation. Le PRAC a noté que l'acide gadoxétique n'est indiqué que dans le cadre de l'imagerie hépatique.

Produits de contraste à base de gadolinium macrocyclique

Compte tenu du très faible potentiel de rétention du gadolinium dans les tissus, de leur stabilité et du faible risque de déchélation, le PRAC a maintenu sa recommandation selon laquelle les bénéfices des produits macrocycliques l'emportent sur leurs risques. Le PRAC a recommandé la restriction de l'utilisation, en utilisant la dose la plus faible permettant d'obtenir un contraste suffisant à des fins diagnostiques et en ajoutant un avertissement dans les informations sur le produit afin de réduire le potentiel d'accumulation de gadolinium dans le cerveau, les autres organes et les tissus.

Produits de contraste à base de gadolinium par voie intra-articulaire

Le PRAC a également maintenu ses conclusions selon lesquelles les bénéfices de la présentation en intra-articulaire du produit de contraste à base de gadolinium linéaire Magnevist l'emportent sur ses risques (sous réserve des modifications des informations sur le produit) car il est administré à très faible dose et présente un faible risque d'accumulation dans les tissus.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Les données sur la stabilité, ainsi que les études in vitro et non cliniques, montrent que les produits de contraste à base de gadolinium linéaire libèrent davantage de gadolinium des ligands que les produits macrocycliques.
- Le gadolinium a été mesuré dans le cerveau, indirectement par des études montrant des augmentations de l'intensité du signal et directement par des études mesurant les concentrations de gadolinium au moyen d'une spectrométrie de masse, y compris de méthodes permettant la localisation dans le cerveau (LA-ICP-MS) et la séparation des espèces de Gd (GPC-MME).
- D'après des données non cliniques, les produits linéaires et macrocycliques ont tous deux la capacité d'atteindre le cerveau. Cependant, les produits linéaires sont retenus et restent présents pendant un an ou plus. Les produits macrocycliques n'indiquent qu'une augmentation passagère du Gd dans le cerveau et sont éliminés rapidement.
- Bien qu'aucun effet indésirable neurologique, tel que des troubles cognitifs ou moteurs, n'ait encore été démontré comme découlant de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, les données de sécurité à long terme sont limitées. Les effets néfastes et les interactions potentielles avec les processus de la maladie sont plausibles, compte tenu des données qui étayent la déchélation de produits linéaires in vivo et de la toxicité connue du gadolinium non chélaté. La toxicité (y compris des FNS, des plaques cutanées) a été observée dans d'autres tissus présentant une accumulation et par le biais de données non cliniques.
- L'accumulation de gadolinium a également été rapportée dans d'autres tissus, y compris le foie, les reins, les muscles, la peau et les os, au cours d'études non cliniques et cliniques. Les preuves suggèrent clairement qu'il y a une corrélation entre le potentiel de libération de gadolinium du ligand et le degré de rétention dans ces tissus et ces organes.
- Bien que les activités actuelles de réduction des risques semblent efficaces selon les notifications spontanées de réactions indésirables, les produits de contraste à base de gadolinium linéaire sont associés à un risque important de FNS.
- Outre la FNS, des données indiquent également que d'autres résultats néfastes découleraient de l'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium linéaire, en particulier des plaques cutanées associées au gadolinium.
- Des études cliniques, à la fois observationnelles et interventionnelles, permettant de répondre pleinement aux préoccupations sérieuses des effets neurologiques potentiels ne sont pas considérées comme réalisables dans un délai raisonnable. Cela est dû aux divers résultats d'intérêts potentiels, à l'exigence d'un suivi à long terme et à l'hétérogénéité de la population de patients faisant l'objet d'IRM.
- Le PRAC a examiné les options concernant les activités de réduction des risques. Cependant, puisqu'il n'existe aucun groupe de patients spécifique présentant un plus faible risque d'accumulation dans le cerveau et qu'un seuil sûr pour la rétention dans le cerveau n'a pu être identifié, la restriction de l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire à certaines indications ou à certains groupes de patients est considérée comme inappropriée. Le PRAC a également conclu que des difficultés pratiques empêchaient de restreindre efficacement le nombre de doses administrées pendant la durée de vie d'un patient.
- Le PRAC a estimé que le risque lié à l'acide gadobénique (dans toutes les indications hormis l'imagerie hépatique), au gadodiamide, à l'acide gadopentétique et au gadoverstamide des produits

de contraste à base de gadolinium linéaire en intraveineux, en tenant compte du profil de sécurité dans son intégralité (y compris le risque potentiel supplémentaire de dommages causés par l'accumulation dans le cerveau et d'autres tissus) l'emportait sur les bénéfices.

- Le PRAC a pris en compte le fait que les produits linéaires intraveineux, Multihance (acide gadobénique) et Primovist (acide gadoxétique), subissent une absorption hépatique et ont donc une utilité clinique pour l'imagerie de lésions hépatiques mal vascularisées, en particulier de la phase retardée, qui ne peuvent pas être étudiées de manière adéquate avec des produits sans absorption hépatique, ce qui permet de diagnostiquer précocement des maladies potentiellement mortelles. Par conséquent, le PRAC a estimé que les bénéfices de l'acide gadobénique et de l'acide gadoxétique l'emportaient sur les risques liés à ces produits dans le cadre de l'imagerie hépatique.
- En ce qui concerne le Magnevist (acide gadopentétique) pour injection intra-articulaire, compte tenu de la faible dose, du potentiel limité d'expositions répétées pour les patients et de l'absence de preuve quant à une accumulation dans le cerveau, le PRAC a considéré que les bénéfices de ce produit l'emportaient sur ses risques.

Compte tenu de ce qui précède, la PRAC a conclu que:

Le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du gadobutrol en intraveineux, de l'acide gadotérique, du gadotéridol, de l'acide gadoxétique, de l'acide gadobénique en intraveineux pour l'indication de l'imagerie hépatique, de l'acide gadotérique en intra-articulaire et de l'acide gadopentétique en intra-articulaire est favorable, sous réserve de modifications convenues des informations sur le produit:

- modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour l'acide gadopentétique du produit linéaire en intra-articulaire (Magnevist), l'acide gadoxétique (Primovist) ainsi que l'acide gadobénique (Multihance) des produits linéaires en intraveineux, avec modifications des sections 4.1, 4.2, 4.4 et 5.2 du RCP, y compris le retrait des indications;
- modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché des produits macrocycliques (gadotéridol [Prohance], gadobutrol [Gadovist], acide gadotérique [Dotarem et Artirem]) avec modifications des sections 4.1 et 4.2 du RCP.

Le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'acide gadobénique en intraveineux (pour toutes les indications hormis l'imagerie hépatique), le gadodiamide, l'acide gadopentétique (présentation IV) et le gadoverstamide n'est plus favorable, et ces autorisations de mise sur le marché devraient être suspendues.

Pour lever la suspension, le PRAC a recommandé que les titulaires des TMM fournissent des données indiquant:

- des bénéfices importants sur le plan clinique, qui ne sont actuellement pas établis dans une population ou une indication donnée et qui l'emportent sur les risques associés au produit;
- ou que le produit (potentiellement modifié ou non) ne subit pas de déchélation significative et ne conduit pas à la rétention du gadolinium dans les tissus, y compris le cerveau chez l'Homme.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CHMP, après avoir examiné la recommandation du PRAC, est d'avis que les précisions suivantes concernant les motifs et la recommandation du PRAC sont nécessaires:

En ce qui concerne la déclaration sur l'élimination macrocyclique précoce, «les produits macrocycliques n'indiquent qu'une augmentation passagère de Gd dans le cerveau et sont éliminés rapidement», le CHMP a estimé qu'elle suffisait à illustrer l'observation selon laquelle les mesures de gadolinium dans le cerveau sur des périodes plus longues ont montré des différences entre les produits linéaires et macrocycliques en termes d'accumulation au fil du temps. Par conséquent, cette déclaration n'est pas maintenue.

Le CHMP a examiné de façon plus approfondie la déclaration à propos des dommages potentiels associés à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau: «*Bien qu'aucun effet indésirable neurologique, tel que des troubles cognitifs ou moteurs, n'ait été démontré comme découlant de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, les données de sécurité à long terme sont limitées. Les effets néfastes et les interactions potentielles avec les processus de la maladie sont possibles, compte tenu des données qui étayaient la déchélation de produits linéaires in vivo et de la toxicité connue du gadolinium non chélaté d'après des données non cliniques.*» Compte tenu de l'exposition étendue et de l'absence d'effets indésirables cliniques ou non cliniques de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, le CHMP a considéré que ces effets néfastes et l'interaction potentielle avec les processus de la maladie sont «possibles» plutôt que «plausibles», car ce dernier terme impliquerait un potentiel de préjudice plus élevé; en ce sens, «encore» a également été supprimé.

Le motif concernant les plaques cutanées «*Outre la FNS, des données indiquent également que d'autres résultats néfastes découleraient de l'exposition aux produits de contraste à base de gadolinium linéaire, en particulier des plaques cutanées associées au gadolinium*» repose sur un nombre de cas limité. Par conséquent, le CHMP n'a pas considéré qu'il s'agissait d'un motif pertinent de suspension concernant certains des produits de contraste à base de gadolinium linéaire en intraveineux.

En ce qui concerne la condition de levée de la suspension selon laquelle le TAMM devra fournir des données démontrant «*que le produit (potentiellement modifié ou non) ne subit pas de déchélation significative et ne conduit pas à la rétention du gadolinium dans les tissus, y compris le cerveau chez l'Homme*», le CHMP a approuvé la proposition, mais a considéré qu'il était nécessaire de clarifier le sens de cette condition pour éviter tout malentendu. Par conséquent, la condition ne devra pas mentionner «y compris le cerveau chez l'Homme».

En outre, le CHMP a profité de l'occasion pour préciser que les toxicités du gadolinium non chélaté discutées dans la section non clinique des motifs scientifiques ci-dessus ont été observées avec des produits de contraste à base de gadolinium dans la peau et d'autres tissus (conduisant à des FNS et à des plaques cutanées), lesquelles sont considérées comme étant liées au gadolinium libéré du chélate. Le CHMP a également noté que les modifications apportées à la notice pour Multihance (acide gadobénique) n'avaient pas été intégralement mises en œuvre dans le rapport d'évaluation du PRAC; la formulation correcte est fournie en annexe du présent avis.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Les données sur la stabilité, ainsi que les études in vitro et non cliniques, montrent que les produits de contraste à base de gadolinium linéaire libèrent davantage de gadolinium des ligands que les produits macrocycliques.
- Le gadolinium a été mesuré dans le cerveau, indirectement par des études montrant des augmentations de l'intensité du signal et directement par des études mesurant les concentrations de gadolinium au moyen d'une spectrométrie de masse, y compris de méthodes permettant la localisation dans le cerveau (LA-ICP-MS) et la séparation des espèces de Gd (GPC-MME).
- D'après des données non cliniques et cliniques, les produits linéaires et macrocycliques ont tous deux la capacité d'atteindre le cerveau. Cependant, après l'utilisation de produits linéaires, le gadolinium est retenu plus longtemps à des taux mesurables et reste présent pendant une période pouvant aller jusqu'à un an, voire plus.
- Bien qu'aucun effet indésirable neurologique, tel que des troubles cognitifs ou moteurs, n'ait été démontré comme découlant de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, les données de sécurité à long terme sont limitées. Les effets néfastes et les interactions potentielles avec les processus de la maladie sont possibles, compte tenu des données qui étayent la déchélation de produits linéaires in vivo et de la toxicité connue du gadolinium non chélaté d'après des données non cliniques.
- L'accumulation de gadolinium a également été rapportée dans d'autres tissus, y compris le foie, les reins, les muscles, la peau et les os, au cours d'études non cliniques et cliniques. Les preuves suggèrent clairement qu'il y a une corrélation entre le potentiel de libération de gadolinium du ligand et le degré de rétention dans ces tissus et ces organes.
- Bien que les activités actuelles de réduction des risques semblent efficaces selon les notifications spontanées de réactions indésirables, les produits de contraste à base de gadolinium linéaire sont associés à un risque important de FNS.
- Des études cliniques, à la fois observationnelles et interventionnelles, permettant de répondre pleinement aux préoccupations sérieuses des effets neurologiques potentiels ne sont pas considérées comme réalisables dans un délai raisonnable. Cela est dû aux divers résultats d'intérêts potentiels, à l'exigence d'un suivi à long terme et à l'hétérogénéité de la population de patients faisant l'objet d'IRM.
- Le CHMP a examiné les options concernant les activités de réduction des risques. Cependant, puisqu'il n'existe aucun groupe de patients spécifique présentant un plus faible risque d'accumulation dans le cerveau et qu'un seuil sûr pour la rétention dans le cerveau n'a pu être identifié, la restriction de l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire à certaines indications ou à certains groupes de patients est considérée comme inappropriée. Le CHMP a également conclu que des difficultés pratiques empêchaient de restreindre efficacement le nombre de doses administrées pendant la durée de vie d'un patient.
- Le CHMP a estimé que le risque lié à l'acide gadobénique (dans toutes les indications hormis l'imagerie hépatique), au gadodiamide, à l'acide gadopentétique et au gadoverstamide des produits de contraste à base de gadolinium linéaire en intraveineux, en tenant compte du profil de sécurité dans son intégralité (y compris le risque potentiel supplémentaire de dommages causés par l'accumulation dans le cerveau et d'autres tissus) l'emportait sur les bénéfices.

- Le CHMP a pris en compte le fait que les produits linéaires en intraveineux, Multihance (acide gadobénique) et Primovist (acide gadoxétique), subissent une absorption hépatique et ont donc une utilité clinique pour l'imagerie de lésions hépatiques mal vascularisées, en particulier de la phase retardée, qui ne peuvent pas être étudiées de manière adéquate avec des produits sans absorption hépatique, ce qui permet de diagnostiquer précocement des maladies potentiellement mortelles. Par conséquent, le CHMP a estimé que les bénéfices de l'acide gadobénique et de l'acide gadoxétique l'emportaient sur les risques liés à ces produits dans le cadre de l'imagerie hépatique.
- En ce qui concerne le Magnevist (acide gadopentétique) pour injection intra-articulaire, compte tenu de la faible dose, du potentiel limité d'expositions répétées pour les patients et de l'absence de preuve quant à une accumulation dans le cerveau, le CHMP a considéré que les bénéfices de ce produit l'emportaient sur ses risques.

Conclusions générales

Le CHMP a, par conséquent, considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du gadobutrol en intraveineux, de l'acide gadotérique, du gadotéridol, de l'acide gadoxétique, de l'acide gadobénique en intraveineux pour l'indication de l'imagerie hépatique, de l'acide gadotérique en intra-articulaire et de l'acide gadopentétique en intra-articulaire demeure favorable, sous réserve de modifications des informations sur le produit.

Par conséquent, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du gadobutrol en intraveineux, de l'acide gadotérique, du gadotéridol, de l'acide gadoxétique, de l'acide gadobénique en intraveineux pour l'indication de l'imagerie hépatique, de l'acide gadotérique en intra-articulaire et de l'acide gadopentétique en intra-articulaire.

En outre, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments en intraveineux contenant du gadodiamide, de l'acide gadopentétique et du gadoverstamide n'est plus favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments en intraveineux contenant du gadodiamide, de l'acide gadopentétique et du gadoversetamide.

Pour que la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments en intraveineux contenant du gadodiamide, de l'acide gadopentétique et du gadoversetamide soit levée, le(s) titulaire(s) de la/des autorisation(s) de mise sur le marché doit/doivent soumettre des données démontrant:

- des bénéfices importants sur le plan clinique, qui ne sont actuellement pas établis dans une population ou une indication donnée et qui l'emportent sur les risques associés au produit;
- ou que le produit (potentiellement modifié ou non) ne subit pas de déchélation significative et ne conduit pas à la rétention du gadolinium dans les tissus.

De plus, le CHMP a convenu qu'une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) commune devait être envoyée par les titulaires des TAMM, ce que les TAMM ont accepté.