

AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2004

**CLIAVIST 0,5mmol Fe/ml ,solution injectable en seringue pré-remplie**  
**0,9ml Boîte de 1, 5 et 10**  
**1,4ml Boîte de 1, 5 et 10**

**Laboratoires SCHERING S.A**

Ferucarbotran

Liste I

Date de l'AMM : 16 avril 2003

Rectificatif du 10 août 2004 : modification de la rubrique effets indésirables

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour le conditionnement en boîte de 1

Inscription Collectivités pour les conditionnements en boîtes de 5 et 10

Secrétariat général de la Commission de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Ferucarbotran : nanoparticules d'oxyde de fer enrobées de carboxydextran

### 1.2. Originalité

Parmi les produits de contraste spécifiques du foie, CLIAVIST est le seul qui puisse être administré en bolus, avec possibilité d'obtenir au cours du même examen des images :

- à la phase vasculaire initiale
- à la phase d'accumulation cellulaire secondaire.

### 1.3. Indication

CLIAVIST est un produit de contraste destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de lésions focalisées du foie, lorsque les résultats de l'examen sans produit de contraste ne sont pas fiables.

### 1.4. Posologie et mode d'administration

Tous les produits de contraste sont susceptibles d'induire des nausées et des vomissements. Le patient doit donc s'abstenir de toute alimentation au cours des deux heures précédant l'administration, afin d'éviter un risque de fausse route.

Méthode d'administration :

CLIAVIST se présente sous forme d'une solution aqueuse prête à l'emploi qui doit être administrée à l'aide du filtre de 5  $\mu\text{m}$  inclus dans la boîte, en utilisant une aiguille de large calibre ou un cathéter à demeure (jauge recommandée : diamètre externe entre 0,9 et 1,2 millimètre) relié, si nécessaire, à une tubulure. Pour s'assurer du positionnement correct de l'aiguille, il est recommandé d'injecter du soluté physiologique stérile (NaCl 9 mg/ml, 0,9%) avant l'administration de Cliavist. Après l'injection du produit de contraste, la tubulure et l'aiguille seront rincées à l'aide de soluté physiologique stérile (NaCl 9 mg/ml, 0,9%). Cette procédure est facilitée par la mise en place d'un robinet à trois voies sur la tubulure.

Le capuchon protecteur de l'aiguille doit être retiré juste avant l'administration du produit.

Tout produit de contraste non utilisé lors d'un examen doit être éliminé, conformément à la réglementation en vigueur.

Il est recommandé de réaliser les examens d'imagerie dynamiques immédiatement après l'injection en bolus de Cliavist, en utilisant par exemple des séquences en écho de gradient (GRE) pondérées en  $T_2^*$  ou en  $T_1$

Les examens d'imagerie en phase tardive d'accumulation peuvent être réalisés entre 10 minutes et au moins 8 heures après l'injection, au moyen de technique de RM en  $T_2$  ou pondérées en  $T_2^*$ , comme par exemple la séquence conventionnelle d'écho de spin (SE) en  $T_2$  ou écho de spin rapide/écho de spin turbo (FSE/TSF).

Il est possible d'obtenir des données diagnostiques sur les vaisseaux intra-hépatiques par exemple en réalisant des séquences angiographiques MR en temps de vol (TOF) dans les 20 minutes suivant l'injection de Cliavist.

Les doses de Cliavist recommandées chez l'adulte sont les suivantes :

- Patients de moins de 60 kg : 0,9 ml de Cliavist (soit 0,45 mmol de fer)
- Patients de 60 kg et plus : 1,4 ml de Cliavist (soit 0,7 mmol de fer).

Sujet âgé, insuffisant hépatique ou rénal : il n'est pas nécessaire d'adapter la dose.  
Usage répété : aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'usage répété de Cliavist.

Enfants et adolescents : aucune expérience clinique de Cliavist chez les sujets de moins de 18 ans n'est actuellement disponible. L'utilisation de ce produit n'est donc pas recommandée chez ces patients.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2004)

V	:	Divers
08	:	Produits de contraste,
C	:	Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique
B	:	Produits de contraste superparamagnétiques,
03	:	Fer oxyde, nanoparticules.

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

- Produits de contraste superparamagnétique à base d'oxyde de fer  
- ENDOREM (ferumoxide), suspension injectable pour perfusion  
Indiqué pour la détection des lésions tumorales du foie en IRM
- Autres produits de contraste hépatospécifique à base de manganèse:  
- TESLASCAN (mangafodipir), solution pour perfusion IV  
Indiqué pour la détection de lésions hépatiques en cas de suspicion pathologique métastatique ou de carcinome hépatocellulaire.
- Produits de contraste à base de gadolinium avec captation hépatique  
- MULTIHANCE (Gadobénate de diméglumine), solution injectable  
Indiqué pour la détection des lésions hépatiques chez les patients chez lesquels un cancer hépatique secondaire ou primitif (hépatocarcinome) est suspecté ou connu.

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

TESLASCAN et ENDOREM ne sont inscrits que sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités.

MULTIHANCE est inscrit sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités depuis 1999 et est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux depuis 2002.

### 2.3. Médicaments à même visée diagnostique

- Produits de contraste IRM non spécifiques du foie : DOTAREM, MAGNEVIST, PROHANCE, OMNISCAN (chélates de gadolinium)

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans la description des études ci-après, on entend par pré-contraste une IRM réalisée sans produit de contraste et post-contraste une IRM réalisée avec CLIAVIST comme produit de contraste.

Cinq études ont été présentées dans le dossier :

- 1 étude de phase II de recherche de doses [AK07]
- 1 étude ouverte de phase III [AI89] comparant des images IRM avec et sans produit de contraste et avec réalisation d'une angiogramme. Une lecture en ouvert des clichés a été réalisée.
- 2 études ouvertes phase III [AI 88, AI90] comparant des images IRM avec et sans produit de contraste. Une double lecture des clichés, en ouvert sur site et en aveugle hors site, a été réalisée.
- 1 étude ouverte phase III [AI93] comparant des images IRM avec et sans produit de contraste, des images de porto scanner et l'échographie per-opératoire dans des sous-groupes de patients. Une double lecture des clichés, en ouvert sur site et en aveugle hors site, a été réalisée.

L'étude de recherche de doses ne sera pas développée ici.

Dans les 4 études retenues, les principaux critères d'évaluation ont été :

- détection, classification (bénin/malin) et caractérisation des lésions (nature);
- confiance de l'investigateur dans le diagnostic
- conséquence sur la prise en charge du patient (traitement proposé, investigations complémentaires)

Au terme des quatre études de phase III, plus de 600 patients ont été évalués.

#### 3.1. Efficacité

##### Etudes AI88 et AI90 :

Les patients inclus dans ces 2 études avaient des lésions focales du foie de diverse nature, identifiées par d'autres techniques radiologiques avant l'inclusion (échographie, scanner, scanner spiralé, angio-scanner, scanner avec artériogramme, IRM avec ou sans produit de contraste).

La lecture des clichés a été double :

- par les investigateurs sur site, en ouvert, avec connaissance du dossier clinique du patient
- par 3 radiologues hors site à partir d'une lecture aveugle des clichés (sans information clinique).

Les résultats obtenus après une IRM sans produit de contraste (IRM précontraste) et après une IRM avec produit de contraste (IRM postcontraste) ont été comparés au « diagnostic final », défini comme le diagnostic établi à partir de l'ensemble des éléments disponibles du dossier. Pour un sous-groupe de patients, le dossier comportait une analyse histopathologique des lésions.

234 patients ont été inclus dans l'étude AI88 et 129 dans l'étude AI90.

##### Résultats :

##### Détection :

Lors de l'investigation sur site, 9,3% (21/227) des patients de l'étude AI88 ont eu un nombre de lésions focales hépatiques détectées plus élevé lors de l'IRM postcontraste que lors de l'IRM

pré-contraste (et 1,7% un nombre diminué) ; parmi les 21 patients ayant eu un nombre de lésions détectées plus élevé, 2 patients ont eu 2 lésions détectées en post-contraste alors qu'aucune n'avait été détectée en pré-contraste et pour 6 patients 2 ou 3 lésions ont été détectées en post-contraste alors qu'une seule avait été détectée en pré-contraste.

Dans l'étude AI90, un nombre plus élevé de lésions a été détecté pour 19% (24/125) des patients lors de l'IRM avec produit de contraste (et 4% un nombre diminué). Parmi les 24 patients pour lesquels une détection plus élevée a été observée en post-contraste, a été observée : une détection de 2 ou 3 lésions en post-contraste contre 1 lésion en pré-contraste pour 8 patients et une détection de 4 à 10 lésions en post-contraste versus 2 ou 3 en pré-contraste pour 11 patients

Les lésions détectées par CLIAVIST et non détectées en pré-contraste avaient un diamètre de 24 à 30 mm.

La classification des lésions a été évaluée par la concordance obtenue avec le diagnostic final : en imagerie post-contraste, la concordance a été de 92,5% dans l'étude AI88 (77,9% en pré-contraste) et de 96% dans l'étude AI90 (92,8% en pré-contraste).

Pour la caractérisation des lésions, la concordance entre IRM en post-contraste et diagnostic final a été de 91,2% dans l'étude AI88 (76,6% en pré-contraste) et 96% dans l'étude AI90 (92% en pré-contraste).

La concordance du diagnostic lors de l'IRM avec le diagnostic final a aussi été améliorée avec le produit de contraste, passant de 62,8% (concordance pré-contraste) à 85,4% (concordance post-contraste) dans l'étude AI88 et de 60% à 88,8% dans l'étude AI90.

Dans l'étude AI88, la sensibilité et la spécificité du diagnostic, évaluées par rapport au diagnostic final ont été améliorées d'environ 9% et 6%. Par rapport à l'examen histopathologique réalisé dans un sous-groupe de 85 patients, sensibilité et spécificité ont été améliorées de 11% et de 14%.

Dans l'étude AI90, la sensibilité et spécificité étaient très élevées en pré-contraste (98% à 100%), ce qui n'a pas permis de mettre en évidence d'amélioration avec le produit de contraste (cf tableau 1).

Tableau 1 Sensibilité et spécificité des examens en fonction de l'utilisation d'un produit de contraste, par comparaison au diagnostic final et à la ponction-biopsie hépatique

	Etude AI 88		Etude AI 90	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
<b>Diagnostic final</b>	N=219		n=123	
Pré-contraste	77,1	91,0	97,2	100,0
Post-contraste	86,6	97,2	98,1	100,0
<b>Ponction biopsie hépatique</b>	N=85		n=56	
Pré-contraste	78,7	75,0	100,0	100,0
Post-contraste	89,5	89,3	98,0	100,0

Le choix de la stratégie thérapeutique envisagée (critère secondaire) après l'IRM a été concordant avec la stratégie adoptée à l'issue du diagnostic final dans 63,3% des cas après l'IRM sans produit de contraste et dans 70,3% des cas lorsque l'IRM a été réalisée avec le produit de contraste dans l'étude AI88 ( $p < 0,001$ ) avec une modification de la prise en charge pour 27 patients (11,9%) entre les examens avec et sans produit de contraste.

La concordance a été de 77,6% en pré-contraste et de 82,4% en post-contraste dans l'étude AI90.

Les résultats issus de l'évaluation sur site ont été vérifiés par les résultats de la lecture aveugle des clichés par les 3 relecteurs hors site.

### Etude AI93

Cette étude a porté sur des patients avec métastases hépatiques ou tumeur primitive du foie. Un porto-scanner datant de moins d'un mois était disponible ou devait être réalisé dans le mois suivant l'inclusion. Pour un sous-groupe de patients une échographie per-opératoire a également été réalisée (n=50).

Les résultats de l'imagerie IRM seule, de l'IRM avec produit de contraste et du porto-scanner ont été comparés au diagnostic final établi en fonction de tous les éléments disponibles du dossier.

Comme dans les études précédentes, une évaluation sur site a été réalisée ainsi qu'une évaluation en aveugle des clichés par un binôme chirurgien/radiologue, hors site. Les deux résultats sont présentés.

Le critère principal d'évaluation était la pertinence d'une indication de résection chirurgicale hépatique.

Les critères secondaires portaient sur la détection, la classification, la caractérisation, les paramètres métrologiques du diagnostic.

136 patients ont été inclus dans l'étude.

### **Résultats :**

#### Critère principal :

- Evaluation sur site :

La concordance de l'évaluation de la pertinence d'une intervention chirurgicale, a été de 81,8% entre le porto-scanner et l'IRM pré-contraste et de 85,6% entre le portoscanner et l'IRM avec produit de contraste (différence non significative).

Dix neuf cas d'évaluation discordantes entre les techniques IRM avec produit de contraste et le porto-scanner ont été observés. Après investigations complémentaires pour 14 patients<sup>1</sup>, les résultats issus de l'IRM post-contraste ont été confirmés pour 10 patients alors que ceux issus du CTAP ont été confirmés pour 4 patients.

- Evaluation hors site : les résultats de la lecture en aveugle des clichés ont été en faveur de l'IRM avec et sans produit de contraste. La concordance avec le CTAP a été en faveur du post-contraste pour les 3 lecteurs. Ces résultats confirment l'évaluation sur site des investigateurs.

#### Critères secondaires :

- Détection des lésions :

Lors de l'évaluation sur site, la comparaison des images IRM avec et sans produit de contraste a montré une détection améliorée lors de l'imagerie avec produit de contraste chez 13,4% des patients. Cette amélioration a été confirmée par l'évaluation aveugle des clichés.

Pour 61% des patients, un nombre identique de lésions a été visualisé par porto-scanner et par IRM avec produit de contraste ; le nombre d'images pour lesquelles le nombre de lésions détectées en IRM avec post contraste a été inférieur à celui du nombre de lésions détectées par le porto-scanner a été de 28% et le nombre d'image détecté supérieure en IRM avec produit de contraste a été de 10%.

Lors de l'évaluation des clichés en aveugle, en fonction des lecteurs, le pourcentage de lésions identiques entre les 2 techniques a varié de 27 à 42%, la supériorité du portoscanner a été retrouvée en fonction des lecteurs, dans 40 à 55% des cas.

---

<sup>1</sup> Pour 5 patients, il n'y a pas eu de procédures d'investigations complémentaires et la comparaison entre les 2 techniques n'a donc pas pu être faite.

Dans le sous-groupe de patients ayant eu une échographie per-opératoire (n=50) pour des lésions focales primaires hépatiques, la détection des lésions a été concordante chez 66% des patients, que l'IRM soit avec ou sans produit de contraste. La concordance entre l'échographie per-opératoire et le portoscanner a été de 50%.

Sur la classification des lésions, la sensibilité de l'IRM avec produit de contraste est apparue semblable à celle de l'IRM sans produit de contraste et inférieure à celle du porto-scanner. Les sensibilités des différentes techniques ont toutes été supérieures à 95%.

Concernant la caractérisation des lésions, l'analyse sur site a montré une concordance équivalente entre les 3 techniques et le diagnostic final : 79,9% pour l'IRM post-contraste, 77,6% pour l'IRM précontraste et 78,8% pour le portoscanner.

L'angiographie par résonance magnétique a amélioré la caractérisation des lésions et la confiance diagnostique pour environ 50% des patients. La différenciation vaisseaux/lésions a été améliorée pour 14% des patients.

Sur l'ensemble des patients, la concordance de diagnostic avec le diagnostic final (incluant détection et caractérisation similaire des lésions) a été plus élevée avec l'IRM avec produit de contraste qu'avec l'IRM seule (56,7% versus 44%, p=0,001). La différence entre l'IRM postcontraste et le portoscanner n'a pas été significative.

#### Etude AI 89 (étude de confirmation)

Dans cette étude où seule une évaluation ouverte sur site a été réalisée (pas de lecture en aveugle des clichés) les résultats ont également été dans le sens d'une amélioration de la qualité diagnostique lors d'une IRM avec CLIAVIST par rapport à une IRM sans produit de contraste.

Une concordance avec le diagnostic final sur la stratégie de prise en charge a été observée plus fréquemment pour l'IRM avec CLIAVIST (74%) que pour l'IRM seule (64%, p<0,01).

Une angiographie par résonance magnétique a été réalisée et l'amélioration de la visualisation des vaisseaux a été obtenue pour 75% des patients lors de l'examen avec produit de contraste par rapport à l'examen IRM seul. Les modifications induites par les résultats des examens dans la prise en charge thérapeutique n'ont pas été décrites.

### **3.2. Effets indésirables**

Environ 10% des patients ayant reçu une injection de CLIAVIST au cours des essais cliniques ont rapporté un événement indésirable. Seuls 2 cas d'effets indésirables graves ont été rapportés : une réaction anaphylactique et un cas de paresthésie. Céphalées, paresthésies et vasodilatation ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (moins de 2 % des sujets).

Des douleurs dorsales ont été rapportées dans 0,5% des cas.

Des cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés après la commercialisation (réactions de type allergique pouvant se traduire par des manifestations cutanées, cardiovasculaires, gastro-intestinales et respiratoires). La plupart de ces réactions surviennent dans l'heure suivant l'injection mais des réactions cutanées retardées peuvent également se produire (rectificatif d'AMM du 10 août 2004, rubrique effets indésirables).

Des modifications des paramètres biologiques ont été observées, sans répercussion clinique : diminution du facteur XI de la coagulation (sans modification des tests de la coagulation) ; augmentation de la ferritinémie et du fer sérique liée à la concentration en fer du produit.

### **3.3. Conclusion**

Les études présentées ont inclus plus de 600 patients et sont pour la plupart de méthodologie conforme aux recommandations en vigueur. L'analyse statistique reste cependant descriptive pour de nombreux résultats, ce qui en limite l'interprétation.

L'efficacité de l'IRM avec produit de contraste (CLIAVIST) a été montrée par rapport à l'IRM sans produit de contraste. L'imagerie par RM a également été comparée à celle obtenue par porto scanner et par échographie per opératoire. Les examens de référence comprenaient dans des sous groupes des données histopathologiques.

Les résultats de ces études ont montré :

- une meilleure détection des lésions par rapport à l'IRM sans produit de contraste (augmentation du nombre des lésions détectées pour 3 à 14% des patients en fonction des études). Par rapport au porto-scanner, la détection apparaît moins bonne.
- pour la classification et la caractérisation des lésions par rapport au diagnostic final , une sensibilité et une spécificité du même ordre, supérieures à 90%, que ce soit avec ou sans produit de contraste ou en porto scanner Les valeurs ont été en faveur de l'IRM post-contraste par rapport au pré-contraste dans toutes les études sur les 2 items.
- par rapport à l'IRM sans injection, l'amélioration de la sensibilité et spécificité du diagnostic de l'IRM réalisée avec CLIAVIST est faible.

Bien que l'angiIRM réalisée avec CLIAVIST apparaisse utile au regard des résultats des études, les données comparatives d'appréciation par rapport aux produits utilisés actuellement dans ce type d'imagerie font défaut. Il n'a pas été présenté de comparaison à un produit de contraste dérivé du gadolinium utilisé en bolus pour la caractérisation des lésions en phase vasculaire

L'impact thérapeutique des résultats diagnostiques a été faiblement modifié par l'utilisation de CLIAVIST :

L'évaluation de la pertinence de la décision chirurgicale (critère principal d'un des études), n'a pas été significativement différente entre l'IRM (que celle-ci ait été réalisée avec ou sans le produit de contraste) et le porto-scanner. La concordance des décisions prises a été de 81,8% entre le portoscanner et l'IRM précontraste et de 85,6% entre le portoscanner et l'IRM postcontraste.

Par rapport à l'IRM seule, la prise en charge thérapeutique du patient a été modifiée lors de l'examen post-contraste pour 6 à 12 % des patients en fonction des études.

Il n'a pas été présenté de comparaison de CLIAVIST aux autres produits de contraste hépatosécifiques utilisés pour la détection des lésions hépatiques (ENDOREM ou TESLASCAN).

Il n'a pas été présenté de comparaison avec le scanner (avec injection hélicoïdale notamment) qui constitue la technique recommandée pour le bilan préopératoire des métastases hépatiques de cancer colorectaux.

Les données sur l'intérêt de CLIAVIST chez les patients cirrhotiques sont limitées.

Le service médical rendu par CLIAVIST est important.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'indication principale de CLIAVIST concerne des patients atteints de pathologie néoplasique primitive ou secondaire, en particulier dans le cadre du cancer colorectal. Il s'agit donc de pathologies graves engageant le pronostic vital du patient.

Son efficacité diagnostique a principalement été montrée dans la détection des lésions hépatiques. Les résultats présentés ont montré que les résultats de l'imagerie par RM avec produit de contraste ont été meilleurs que ceux de l'IRM sans produit de contraste, mais l'effet du produit est resté modeste.

La tolérance de CLIAVIST apparaît satisfaisante, les effets indésirables ont été en général peu fréquents et d'intensité faible à modérée. Le risque de réactions anaphylactoïdes observé après commercialisation est commun à l'ensemble des produits de contraste.

Le rapport efficacité diagnostique / effets indésirables de CLIAVIST est important:

Il existe des produits de contraste qui constituent des alternatives pour la phase de caractérisation vasculaire des lésions (chélates de gadolinium, MULTIHANCE) et des produits de contraste hépatospécifiques pour leur détection (ENDOREM, TESLASCAN). Cependant, et avec les réserves émises ci-dessus pour l'intérêt du produit dans la phase vasculaire, aucun produit n'offre actuellement la possibilité de coupler phase dynamique et phase d'accumulation. D'autres techniques diagnostiques constituent également des alternatives diagnostiques à l'imagerie par RM, avec ou sans produit de contraste.

Intérêt de santé publique :

CLIAVIST est un produit de contraste destiné à l'IRM de lésions focalisées hépatiques (notamment de métastases hépatiques) à la fois à visée diagnostique et dans le cadre d'un bilan d'extension des lésions hépatiques pré-opératoire. Le niveau de gravité de la maladie est donc important. En pratique, CLIAVIST concernerait avant tout la population assez restreinte de patients avec métastases hépatiques candidats à une chirurgie hépatique. En conséquence, le fardeau, en termes de santé publique, est faible.

Compte tenu,

- de l'existence d'autres techniques diagnostiques que l'IRM auxquelles CLIAVIST n'a pas été comparé
- d'autres produits de contraste utilisables en IRM auxquels CLIAVIST n'a pas été comparé
- des performances diagnostiques de l'IRM avec CLIAVIST par rapport à l'IRM sans produit de contraste,

il est impossible de présumer d'un apport de CLIAVIST en terme de morbidité. Si un tel apport existait, il ne serait que faible.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité CLIAVIST.

Le service médical rendu par CLIAVIST est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

En l'absence de donnée comparative, la commission considère que CLIAVIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) :

- par rapport aux produits de contraste hépatospécifiques ENDOREM et TESLASCAN
- par rapport aux chélates du gadolinium utilisés pour la phase vasculaire.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Le foie peut être le siège de lésions diffuses ou focalisées. Les examens radiologiques sont surtout utiles pour le diagnostic des lésions focalisées du foie.

L'échographie est l'examen de première intention lorsque l'on suspecte une lésion hépatique.

Le scanner est généralement pratiqué à la suite de l'échographie lorsque l'interprétation de celle-ci est difficile ou pour compléter l'exploration. Il est réalisé avant et après injection de produit de contraste iodé, qui permet un réhaussement de la densité du foie. L'amélioration des techniques scannographiques (acquisition spiralée, injection en bolus) ont permis d'améliorer l'imagerie.

L'imagerie par résonance magnétique du foie est un examen de seconde ou de 3<sup>ème</sup> intention après l'échographie et le scanner, lorsque persiste un doute, en cas de contre-indication à l'injection de produits iodés, ou encore avant un geste chirurgical.

L'IRM avec injection de produits de contraste hépato-spécifiques est une technique utilisée en complément des techniques précédentes, dans une population restreinte de patients lorsqu'une problématique de détection et/ou de caractérisation lésionnelle hépatique demeure après réalisation des examens recommandés.

ENDOREM et TESLASCAN sont indiqués dans la détection des lésions tumorales du foie.

CLIAVIST est un produit de contraste destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de lésions focalisées du foie. En pratique, le positionnement de CLIAVIST est proche de celui des autres produits spécifiques et il est principalement indiqué chez des patients atteints de pathologie tumorale secondaire, dans le cadre d'un bilan préopératoire.

Compte-tenu de l'incidence du cancer colorectal, de la fréquence des métastases hépatiques dans ce cancer et des possibilités d'exérèse chirurgicale curative (métastases limitées au foie dans 2/3 des cas), la principale indication du CLIAVIST est celle du bilan d'extension des métastases hépatiques chez les sujets atteints de cancer colorectal.

Il faut cependant souligner que l'IRM avec produit de contraste spécifique est une imagerie très spécialisée et qu'elle ne fait pas partie des recommandations systématiques dans la prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux.

La résection des métastases hépatiques d'autres type de cancers (cancer du sein, cancer du poumon) est moins fréquente.

Le rôle de l'imagerie préopératoire est alors de sélectionner au mieux les patients en vue de l'opération chirurgicale de résection.

Dans la détection ou la caractérisation des autres lésions hépatiques (tumeurs bénignes, tumeurs primitives) la place de CLIAVIST dans la stratégie thérapeutique apparaît marginale et limitée aux cas rares où les autres techniques ne pas concluantes.

Les modifications de structure du foie peuvent influencer sur les résultats de l'imagerie (scanner notamment). Après chimiothérapie ou en cas de cirrhose, la place de l'IRM en général et de CLIAVIST, bien qu'actuellement peu documenté, pourrait devenir plus importante.

La place actuelle de CLIAVIST dans la stratégie diagnostique apparaît donc limitée, par le caractère restreint de la population susceptible d'en bénéficier et par rapport aux autres techniques d'imagerie recommandées.

Par ailleurs, CLIAVIST présente l'intérêt, par rapport à ENDOREM ou TESLASCAN d'avoir une image vasculaire initiale qui pourrait apporter des éléments de caractérisation supplémentaires. Son intérêt dans cette phase apparaît cependant moindre que celui des produits actuellement utilisés (évaluation indirecte en l'absence d'étude comparative).

CLIAVIST présente par ailleurs l'avantage d'une rapidité d'utilisation qui est une composante importante dans l'organisation des soins et la gestion des patients.

#### **4.4. Population cible**

Au regard de la stratégie thérapeutique définie pour CLIAVIST, la population des patients susceptibles de bénéficier de CLIAVIST est principalement représentée par les patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques pour lesquels une chirurgie d'exérèse est envisagée.

En effet, les patients, candidats à la chirurgie, avec métastases hépatiques issues d'autres types de cancer représenteraient environ 10 à 15% des indications de CLIAVIST.

Pour les autres types de lésions focalisées du foie (lésions bénignes, hépatocarcinome) les autres techniques d'imagerie permettent de répondre à la grande majorité des cas. CLIAVIST ne sera indiqué que dans un nombre limité de situations dans lesquelles persiste une problématique non

résolue de détection ou de caractérisation lésionnelle. Le nombre de patients concernés par ces situations est difficile à déterminer mais est faible.

A partir des données et hypothèses suivantes :

- une incidence annuelle des cancers colorectaux de 36 000 [Francim/Inserm/invs 2003]
- une proportion de patients avec métastases hépatiques dans environ 50% des cas de cancers colorectaux
- une intervention chirurgicale envisagée dans 10 à 20% des cas

Le nombre de patients avec cancer colorectal avec métastases hépatiques pour lesquels une IRM avec CLIAVIST serait envisagé est estimé entre 1800 et 3 600 patients par an.

Pour information, à partir des déclarations de ventes des spécialités pharmaceutiques, la population traitée par ENDOREM et TESLASCAN est en 2003 à l'hôpital, de l'ordre de 1000 à 1500 patients pour les 2 produits.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM pour le conditionnement en boîte de 1.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM pour le conditionnement en boîte de 5 et 10.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Le conditionnement est adapté à la posologie du produit.

##### **4.5.2 Taux de remboursement :65%**