

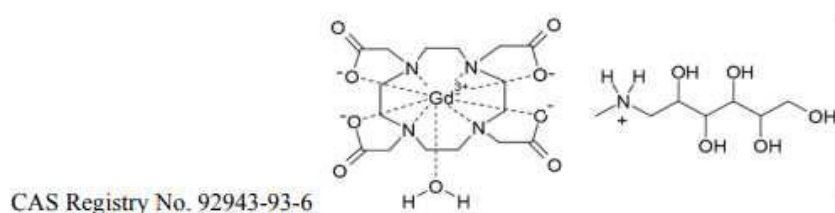
## ACIDE GADOTERIQUE ET GENERIQUE (Dotarem®, Clariscan®)

Date de l'évaluation: novembre 2023

### Dotarem®

Le Dotarem® est une solution aqueuse qui contient de l'acide gadotérique (Gd-DOTA) 279,3 mg correspondant à Gd 0,5 mmol/ml, de la méglumine 97,6 mg, et de l'eau pour injection pour 1 ml (Dotarem® Fachinfo).

Formules de l'acide gadotérique et méglumine (Dotarem® US Package Insert) :



Ses propriétés physicochimiques sont (Dotarem® Fachinfo) :

Concentration de gadolinium	0,5 mmol Gd/ml
Osmolalité	1350 mOsm/kg H <sub>2</sub> O
Viscosité	3,2 mPa*s (à 20°C) 2,0 mPa*s (à 37°C)
pH	6,5 – 8,0

La structure macrocyclique de l'acide gadotérique permet une plus grande stabilité de la chélation du gadolinium comparé aux produits de contraste dits linéaires qui ont tendance à relâcher le gadolinium dans les tissus, ce qui s'avère potentiellement toxique. Cette observation a amené au retrait du marché européen de ces produits de contraste linéaires.

Le Dotarem® a été enregistré sur la base d'une étude d'imagerie cérébrale qui a recruté 364 patients adultes et 38 patients pédiatriques présentant des lésions du système nerveux central (SNC). Les adultes ont été randomisés pour recevoir soit du Dotarem® ou du gadopentétate dimeglumine (un produit de contraste dit linéaire), chacun administré à une dose de 0,1 mmol/kg. Les patients pédiatriques n'étaient pas randomisés et ont reçu uniquement le Dotarem® à une dose de 0,1 mmol/kg. Dans l'essai, les patients ont d'abord subi un examen IRM de base (pré-contraste), suivi de l'administration du produit de contraste assigné et d'un examen IRM post-contraste. Les images pré-contraste et post-contraste ont ensuite été analysées par des lecteurs indépendants. L'analyse d'efficacité a comparé trois scores de visualisation : amélioration du contraste, délimitation des bordures et morphologie interne. Parmi les trois évaluations indépendantes, 56% à 94% des patients avaient des améliorations de la visualisation des lésions pour les images appariées par rapport aux images pré-contraste.

Sur le plan de la sécurité médicamenteuse du Dotarem®, les données décrites ci-dessous reflètent les effets indésirables associés au Dotarem® chez 2867 patients (2682 adultes et 185

patients pédiatriques). Dans l'ensemble, 4 % des patients ont signalé au moins un effet indésirable, survenant immédiatement ou dans les 24 heures suivant l'administration de Dotarem®. La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère ou modérée et transitoires. Le tableau ci-dessous (US Package Insert) présente les effets indésirables survenus chez  $\geq 0,2$  % des 2867 patients ayant reçu du Dotarem® dans des essais cliniques.

**Table 2: Adverse Reactions in Clinical Trials**

Reaction	Rate (%) n = 2867
Nausea	0.6%
Headache	0.4%
Injection Site Pain	0.4%
Injection Site Coldness	0.2%
Rash	0.2%

### Clariscan®

Le Clariscan® est un générique du Dotarem®. Le Clariscan® contient de l'acide gadotérique, de la méglumine, et de l'eau en même quantité que le Dotarem®. Ainsi la composition en principe actif et excipients, et les propriétés physico-chimiques sont les mêmes que celles rapportées pour le Dotarem® (Fourticq Esqueoute, 2020) :

	DOTAREM	CLARISCAN
Acide gadotérique	279,3 mg	279,3 mg
DOTA	202,46 mg	202,46 mg
Oxyde gadolinium	90,62 mg	90,62 mg
Osmolarité à 37°C	1350 mOsm.kg <sup>-1</sup>	1350 mOsm.kg <sup>-1</sup>
Viscosité à 20°C	3,2 mPa.s	3,0 mPa.s
Viscosité à 37°C	2,0 mPa.s	2,1 mPa.s
pH de la solution	6,5 – 8,0	6,5 - 8,0

Clariscan® a été enregistré sans étude de bioéquivalence avec le Dotarem®. En effet, cette condition peut être levée pour des solutions aqueuses administrées en intraveineux, notamment si les excipients ne sont pas censés interagir avec la substance pharmaceutique (EMA CHMP 2010).

Sur le plan de la sécurité du Clariscan®, une étude observationnelle Coréenne de sécurité médicamenteuse sur 1673 patients ayant passé une IRM avec produit de contraste Clariscan® rapporte les événements indésirables suivants (Moon et al 2021) :

TABLE 2: Characteristics and symptoms (by SOC and PT) of adverse reactions in the whole study population.

Adverse reactions	N = 1376			
	No. of subjects	No. of events	Incidence rate (%)	95% CI (lower, upper)
Type of adverse reaction				
Immediate	8	9	0.58	(0.002, 0.010)
Delayed	2	5	0.15	(-0.001, 0.004)
Severity				
Mild	10	14	0.73	(0.003, 0.012)
Moderate	0	0	0	—
Severe	0	0	0	—
Causality				
Certain	1	2	0.07	(-0.001, 0.002)
Likely	0	0	0	—
Possible	9	12	0.65	(0.002, 0.011)
Unlikely	0	0	0	—
Unassessable	0	0	0	—
Body region of MR exam				
Immune system	1	1	0.07	(-0.001, 0.002)
Musculoskeletal system	1	3	0.07	(-0.001, 0.002)
Nervous system	4	5	0.29	(0.000, 0.006)
Sensory system	1	2	0.07	(-0.001, 0.002)
Vascular system	1	1	0.07	(-0.001, 0.002)
Whole body	2	2	0.15	(-0.001, 0.004)
Total	10	14	0.73	(0.003, 0.012)
Adverse reactions by SOC/PT*				
Gastrointestinal disorders	1	1	0.07	(-0.001, 0.002)
Nausea	1	1	0.07	(-0.001, 0.002)
General disorders and administration site conditions	2	2	0.15	(-0.001, 0.004)
Chills	1	1	0.07	(-0.001, 0.002)
Oedema	1	1	0.07	(-0.001, 0.002)
Investigations	4	4	0.29	(0.000, 0.006)
Oxygen saturation decreased**	4	4	0.29	(0.000, 0.006)
Skin and subcutaneous	4	7	0.29	(0.000, 0.006)
Tissue disorders				
Pruritus	4	4	0.29	(0.000, 0.006)
Urticaria	3	3	0.22	(-0.0003, 0.005)
Total	10	14	0.73	(0.003, 0.012)

\*PT: preferred term; SOC: system organ class, MedDRA (Ver. 20.1). \*\*All cases registered in MR examinations under sedation.

Dans une étude transversale multi-centrique européenne (Jakobsen et al 2021) sur l'usage de différents produits de contraste contenant du gadolinium, 1513 patients ont reçu du Clariscan®, 356 du Dotarem® et 237 du Gadovist®. En termes de sécurité, 9 événements indésirables ont été rapportés chez 4 patients (0,3%) qui recevaient du Clariscan® et étaient considérés comme ayant un lien de causalité avec ce produit. Un seul a été considéré comme grave (hypersensibilité sévère avec hypotension, nausée, prurit, éruption cutanée).

Dans une autre étude transversale multicentrique européenne (Heshmazadeh and McDonald 2022), Clariscan®, Dotarem®, Gadovist® (gadobutrol) et ProHance® (gadoteridol) ont été administrés à 1513, 356, 237 et 12 patients respectivement. Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans l'étude.

En comparaison, une revue par De Kerviler et al 2016 résume des incidences d'événements indésirables avec le Dotarem® qui varient de 0.0% à 0.9% suivant les études (cf Table ci-dessous).

Study	Country	No. Patients	M/F, %	Age, Mean (SD) [Range]	Patients With AEs, n (%)	Patients With SAEs, n (%)
Neiss et al <sup>16</sup> (1991)	France, Belgium, Switzerland	4169	48.7/51.3	44.3 (0.3) [0–89] y	35 (0.84)	0
Briand et al <sup>17</sup> (1992)	France, multicenter	402	47.8/52.2	10 [0–17] y	1 (0.25)	0
Ishiguchi and Takahashi <sup>18</sup> (2010)	Japan, multicenter	3444	49.5/50.5	<15 y: 41 (1.2%) ≥15 to <60 y: 2015 (58.5%) ≥60 y: 1388 (40.3%)	32 (0.93)	0
Emond and Brunelle <sup>19</sup> (2011)	France, single center	104	55.8/43.3*	8.1 (5.2) [0.1–18] mo	0	0
Korean study (2012)	Korea, multicenter	1862	45.0/55.0	50.9 (17.2) [0.4–89] y	0	0
Maurer et al <sup>8</sup> (2012)†	Germany, multicenter	104,033	45.0/55.0	52.2 (16.9) y [5 wk to 97 y]	328 (0.3)	11 (0.01)
SECURE study (2013)	10 countries‡	35,499	46.9/53.1	49.5 (17.9) [0–98] y	44 (0.1)	9 (0.03)
Mamma-MRT study (2013)	Germany, multicenter	1537	0.2/99.8	51.4 (12.0) [16–88] y	5 (0.3)	1 (0.07)
	Total	151,050		Overall	445 (0.3)	21 (0.01)

\*One patient (0.9%) with missing data.

†Publication on interim results (84,000 patients).

‡Argentina, Austria, China, France, Germany, India, Italy, Saudi Arabia, Spain, and United Kingdom.

SD indicates standard deviation; AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

INVESTIGATIVE RADIOLOGY

En conclusion, le Dotarem® et le Clariscan® ont la même composition qualitative et quantitative (excipients), et les mêmes propriétés physicochimiques. Sur la base des données publiées des études post-marketing, Dotarem® et Clariscan® apparaissent associés à des effets indésirables avec une incidence de l'ordre de moins de 1%, ce qui est une incidence moindre que lors des essais d'enregistrement (4%), un phénomène classique des études de phase IV. Dans les comparaisons directes ou indirectes publiées, le Clariscan® n'apparaît pas associé à un risque plus élevé d'événements ou d'effets indésirables que le Dotarem®.

## Références

De Kerviel E, Maravilla K, Meder JF, Naggara O, Dubourdieu C, Jullien V, Pierre Desché. Adverse Reactions to Gadoterate Meglumine: Review of Over 25 Years of Clinical Use and More Than 50 Million Doses Invest Radiol 2016 Sep;51(9):544-51

EMA CHMP. Guideline on the Investigation of Bioequivalence 2010.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigationbioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigationbioequivalence-rev1_en.pdf)

Fourticq Esqueoute Célia. 2020 Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation des sels de gadolinium en IRM : cas du premier générique de l'acide gadotérique. Available from :

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02529203/document>

Heshmatzadeh Behzadi A, McDonald J. Gadolinium-based contrast agents for imaging of the central nervous system: A multicenter European prospective study. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 26;101(34):e30163.

Jakobsen JÅ, Quattrocchi CC, Müller FHH, Outteryck O, Alcázar A, Reith W, Fraga P, Panebianco V, Sampedro A, Pietura R. Patterns of use, effectiveness and safety of gadolinium contrast agents: a European prospective cross-sectional multicentre observational study. BMC Med Imaging. 2021 Apr 20;21(1):74

Moon WJ, Cho YA, Hahn S, Son HM, Woo SK, Lee YH. The Pattern of Use, Effectiveness, and Safety of Gadoteric Acid (Clariscan) in Patients Undergoing Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Prospective, Multicenter, Observational Study. Contrast

Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques  
Département de médecine aiguë



Media & Molecular Imaging Volume 2021, Article ID 4764348, 8 pages  
<https://doi.org/10.1155/2021/4764348>