

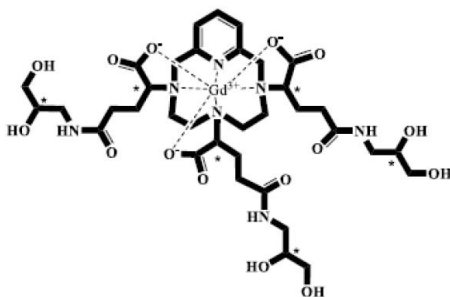
## GADOPICLENOL (Elucirem®/Vueway®)

Date de l'évaluation: février 2026

Le gadopiclénol est commercialisé sous le nom d'Elucirem® par la société Guerbet et sous le nom de Vueway® par la société Bracco. Le gadopiclénol est un complexe non-ionique macrocyclique de gadolinium (Gd) qui a été approuvé aux USA en 2022, en Europe en 2023 et en Suisse en 2024.

Un mL de solution contient 485.1 mg de gadopiclénol (équivalent à 0.5 mmol of gadopiclénol et à 78.6 mg de Gd). Sa structure est la suivante (EPAR 2023) :

Figure 1. Active substance structure



Le Gd augmente le contraste des images de résonance magnétique (IRM) en temps T1. Dans les produits de contraste, le Gd est chélaté soit avec des molécules linéaires soit avec des molécules macrocycliques. Les chélateurs linéaires ne sont plus utilisés pour des raisons de toxicité associée à une « déchélation » du Gd plus importante qu'avec les chélateurs macrocycliques. En effet, on constate à l'IRM que le Gd a tendance à se déposer notamment dans certains noyaux cérébraux ainsi que dans d'autres organes. L'impact à long terme de ces dépôts est actuellement incertain.

Ainsi, la diminution de la teneur en Gd des produits de contraste IRM avec une meilleure relaxivité a été considéré depuis quelques années comme un thème de développement prioritaire pour les produits de contraste. La relaxivité, autrement dit l'efficacité du contraste, est directement fonction du nombre de molécules d'eau interne liée au Gd : dans le cas du gadopiclénol, 2 molécules d'eau sont liées au Gd alors que dans le cas des autres produits de contraste macrocyclique, une seule molécule est liée.

Dans un champ magnétique de 1.5 Tesla, le gadopiclénol à une relaxivité au moins 3 fois supérieure aux produits de contraste usuels et pourrait ainsi être donné à une concentration moindre que celle des produits de contraste usuels (cf Tableau de relaxivité de différents produits de contraste, tiré de l'EPAR 2023) :

**Table 6. Relaxivity values of gadopicles and marketed GBCAs in water at 1.5 T and 37°C**

Relaxivity at 1.5T	r1 (L.mmol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	r2 (L.mmol <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )
gadopicles	12.2	15.0
gadopentetic acid (Magnevist)	3.3	3.9
gadodiamide (Omniscan)	3.3	3.9
gadobenic acid (MultiHance)	3.8	4.4
gadoteric acid (Dotarem)	3.0	3.5
gadoteridol (ProHance)	2.9	3.4
gadobutrol (Gadovist/Gadavist)	3.3	3.9

Le gadopicles n'est pas métabolisé mais excrété sous forme inchangée par le rein. La demi-vie d'élimination est de 1.5 à 1.7 heures. La PK est proportionnelle à la dose. Chez les patients en insuffisance rénale, les clairances rénales sont proportionnelles aux eGFR et les  $C_{max}$  et AUC augmentent similairement, la totalité du gadopicles est néanmoins éliminée par le rein.

Le développement clinique du gadopicles comporte 3 essais de phase 1 dont 1 chez des patients avec insuffisance rénale, 3 essais de phase 2 chez des patients avec carcinome hépatocellulaire, avec des lésions cérébrales et chez des enfants, et 2 essais de phase 3 d'enregistrement : un essai centré sur l'imagerie cérébrale et l'autre sur l'imagerie du reste du corps, les deux comparant des doses de gadopicles à 0.05 mmol/kg vs gadobutrol (Gadovist®) à 0.1 mmol/kg et visant à démontrer la même efficacité diagnostique avec une dose 2 fois moindre de Gd (gadopicles) comparé au standard gadobutrol.

Deux études de Phase 3 ont supporté l'enregistrement :

L'étude GDX-44-010 était une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de type croisée, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du gadopicles à 0,05 mmol/kg comparé au gadobutrol à 0,1 mmol/kg pour l'IRM du système nerveux central (SNC) chez 256 patients adultes présentant des lésions cérébrales ou spinales, essentiellement tumorales (avec rupture de la barrière hémato-encéphalique). L'essai devait démontrer la non-infériorité du gadopicles vis-à-vis du gadobutrol. Les patients étaient assignés séquentiellement à 2 IRM (1.5 ou 3 Tesla) une fois avec gadopicles suivi du gadobutrol ou dans l'ordre inverse, avec au minimum 2 jours d'intervalle entre les tests. Les évaluations étaient faites à l'aveugle sur la délimitation des contours, la morphologie et l'augmentation du contraste des lésions neurologiques par 3 radiologues. Les scores de ces évaluations étaient très similaires entre les deux produits de contraste et la non-infériorité du gadopicles a pu être démontrée dans cet essai.

L'étude GDX-44-011 était une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de type croisée, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du gadopicles à 0,05 mmol/kg comparé au gadobutrol à 0,1 mmol/kg pour l'IRM du reste du corps chez 304 patients adultes présentant des lésions avec prise de contraste de différentes origines (essentiellement tumorales) et de différentes régions anatomiques (tête, cou, sein, pancréas, foie, rein, organes génitaux, régions musculaires des membres, etc.). Le design de cette étude était similaire au design de l'étude précédente. Les scores des évaluations sur la délimitation des contours lésionnels, la morphologie et l'augmentation du contraste étaient très similaires entre les deux produits de contraste également et la non-infériorité du gadopicles vis-à-vis du gadobutrol a pu être démontrée également.

En termes de sécurité, la table ci-dessous donne les événements indésirables (associés ou non) du gadopiclénol en comparaison avec deux autres produits de contraste dans le dossier d'enregistrement incluant 1047 sujets sains et patients (EPAR 2023) :

**Table 105. Most frequent adverse events (occurring in at least 10 subjects with gadopicolenol)**

	Gadopicolenol (N=1047)		Gadobenate dimeglumine (N=256)		Gadobutrol (N=535)	
	All	related	All	related	All	related
Headache	41 (3.9%)	14 (1.3%)	6 (2.3%)	4 (1.6%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)
Injection site pain	31 (3.0%)	20 (1.9%)	9 (3.5%)	6 (2.3%)	12 (2.2%)	9 (1.7%)
Dermatitis contact	13 (1.2%)	-	-	-	2 (0.4%)	-
Nausea	15 (1.4%)	7 (0.7%)	9 (3.5%)	9 (3.5%)	5 (0.9%)	2 (0.4%)
Injection site haematoma	11 (1.1%)	1 (0.1%)	-	-	1 (0.2%)	-
Dizziness	10 (1.0%)	3 (0.3%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.4%)	-

Les fréquences d'événements indésirables apparaissent superposables entre les trois produits de contraste.

Comme effet indésirable de classe, les produits de contraste incluant du Gd sont connus pour être associés à un risque de fibrose systémique néphrogénique en cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique. Aucun cas de fibrose néphrogénique systémique n'a été observé dans les études d'enregistrement du gadopiclénol, mais les patients avec fonction rénale réduite étaient peu nombreux.

En outre, tous les produits de contraste contenant du Gd, et en particulier les chélateurs linéaires, peuvent induire des dépôts cérébraux de Gd; ceci avait amené à la suspension des autorisations pour les chélateurs linéaires et une investigation de sécurité de l'ensemble des produits de contraste contenant du Gd: l'EMA et la FDA en 2017 avaient conclu à une absence de preuve sur des conséquences cliniques directes chez les patients sans trouble de la fonction rénale (Communication FDA 2017). Cette position n'a jusqu'à présent pas été modifiée par ces autorités.

Une étude post-marketing aux USA après un an de commercialisation du produit gadopiclénol et portant sur plus de 880'000 administrations supporte les conclusions du dossier d'enregistrement, avec comme événements indésirables les plus fréquents des nausées/vomissements ou des hypersensibilités mais avec un taux de reporting plus bas que 0.001% (effet de « under-reporting probable dans le setting de l'étude) (Spinazzi et al 2025).

Le gadopiclénol a démontré une efficacité diagnostique similaire aux produits de contraste avec Gd macrocyclique et ce avec une quantité deux fois moindre de Gd. Ainsi théoriquement, on pourrait s'attendre à un risque de dépôt de Gd réduit en comparaison avec d'autres produits de contraste macrocycliques. La stabilité de la chélation du Gd dans le gadopiclénol reste néanmoins un élément déterminant pour ce risque. Seule une étude préclinique chez le rat atteste d'une absence de déposition de Gd à un an avec le gadopiclénol comme avec le gadobutrol (Funke et al 2022).

Ainsi, le gadopiclénol, pour une efficacité similaire aux autres produits de contraste macrocycliques présente un potentiel avantage en termes de sécurité concernant le risque de dépôt de Gd.

**Références :**

Elucirem EPAR 2023: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elucirem>

Communication FDA 2017 : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-identifies-no-harmful-effects-date-brain-retention-gadolinium>

Funke SKI, Factor C, Rasschaert M, Lezius L, Sperling M, Karst U, Robert P. Long-term Gadolinium Retention in the Healthy Rat Brain: Comparison between Gadopiclenol, Gadobutrol, and Gadodiamide. Radiology. 2022 Oct;305(1):179-189. doi: 10.1148/radiol.212600.