



13 April 2007

Doc. Ref.: EMEA/508222/2007

COMITÉ VOOR GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK
ADVIES NA EEN ARTIKEL 36(1)-VERWIJZING

Gadograf/Gadovist

Algemene Internationale Benaming (INN): gadobutrol

ACHTERGRONDINFORMATIE*

Gadovist/Gadograf 1,0 mmol/ml bevat gadobutrol, een neutraal macrocyclisch gadoliniumcomplex met contrastversterkende eigenschappen dat wordt gebruikt voor beeldvormend onderzoek door middel van magnetische resonantie (magnetic resonance imaging, MRI). MRI is een op grote schaal toegepaste techniek voor beoordeling en opsporing van diffuse leverziekte, evenals voor verdere karakterisering van focale leverziekte. Contrastmiddelen op basis van gadolinium (Gd) worden vaak voorafgaand aan contrastversterkte dynamische MRI van de lever toegediend en kunnen zowel de opsporing als classificatie van focale leverletsels verbeteren.

Gadovist/Gadograf werd in januari 2000 in Duitsland goedgekeurd voor **“contrastversterking bij MRI-onderzoek van hersenen en ruggenmerg”** en vervolgens in juni 2000 via de wederzijdse-erkenningprocedure (MRP) in de EU en Noorwegen. In november 2003 werd de productinformatie uitgebreid met de indicatie **“contrastversterkte magnetischeresonantieangiografie”** (CV-MRA).

In juni 2005 werd een wederzijdse-erkenningprocedure gestart voor een type II-wijziging voor toevoeging van de indicatie **“Contrastversterkte MRI van andere delen van het lichaam: lever, nieren”** en van de volgende dosering en wijze van toediening/dosering: **“CV-MRI van andere lichaamszones: de aanbevolen dosis voor volwassenen is 0,1 mmol per kilogram lichaamsgewicht (mmol/kg LG), wat overeenkomt met 0,1 ml/kg LG van de 1,0 M-oplossing”**. Na afronding van de procedure zette het Spaanse bureau voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten een verwijzingsprocedure in gang voor arbitrage bij het CHMP krachtens artikel 36, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG.

Na beoordeling van de gronden voor de verwijzingsprocedure zoals in gang gezet door Spanje, keurde het CHMP een lijst met vragen en een tijdpad goed voor een verwijzingsprocedure krachtens artikel 36. Het CHMP wees Dr. Broich (DE) als rapporteur en Dr. Prieto (ES) als corapporteur aan.

De vragen hadden betrekking op onvoldoende gegevens inzake de beoordeling van gedissemineerde leverziekte die een extrapolatie zouden kunnen rechtvaardigen naar de algehele populatie waarin lever- en nieronderzoeken worden uitgevoerd. Verder werden er bedenkingen opgeworpen aangaande de pediatrische indicatie en het gebruik van Magnevist als comparator. Magnevist is binnen de EU niet goedgekeurd “om focale laesies [van lever en nier] als benigne of maligne te classificeren” en er werd betwijfeld of de keuze van Magnevist de verlening van een indicatie zou ondersteunen waarvoor Magnevist zelf niet was goedgekeurd. De aanvrager werd verzocht de keuze van deze comparator en de klinische bruikbaarheid van Gadovist/Gadograf met betrekking tot diagnostische denkwijze, therapeutisch beleid en klinische uitkomst te rechtvaardigen. Op 16 november 2006 werd een verzoek om aanvullende informatie goedgekeurd. De firma reageerde op 30 november 2006 op deze punten. In zijn reactie behandelde de aanvrager de kwestie van klinische bruikbaarheid door Gadovist-versterkte MRI te vergelijken met Magnevist-versterkte MRI en benadrukte de aanvrager de diagnostische werkzaamheid van Gadovist/Gadograf. De aanvrager ging verder akkoord met de volgende, door het CHMP voorgestelde formulering:

Rubriek 4.1 (Indicatie):

“Contrastversterkte MRI van lever of nieren bij patiënten met een sterk vermoeden van of aanwijzingen voor focale laesies teneinde deze laesies als benigne of maligne te classificeren”.

Rubriek 4.2 (Dosering):

“Pediatrische patiënten

Gadograf wordt niet aanbevolen voor toepassing in de populatie jonger dan 18 jaar in verband met het ontbreken van gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid”.

Op 13 april 2007 zette de Europese Commissie het advies van het CHMP om in een besluit.

De lijst met de betreffende productnamen staat vermeld in bijlage I. De wetenschappelijke conclusies staan vermeld in bijlage II en de gewijzigde samenvatting van de productkenmerken in bijlage III.

Opmerkingen: de in dit document en de bijlagen verstrekte informatie geeft uitsluitend het advies van het CHMP d.d. 14 december 2006 weer. De bevoegde instanties van de lidstaten zullen het geneesmiddel regelmatig aan nieuw onderzoek onderwerpen.