



13 April 2007
Doc. Ref.: EMEA/508216/2007

**AVIS DU COMITÉ DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN SUITE À UNE
PROCÉDURE DE SAISINE CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 36, PARAGRAPHE
1**

Gadograf/Gadovist

Dénomination commune internationale (DCI) : Gadobutrol

CONTEXTE*

Gadovist/Gadograf 1,0 mmol/ml contient du gadobutrol, un complexe neutre constitué de gadolinium (Gd) et d'un ligand macrocyclique ayant la propriété d'améliorer le contraste, qui est utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est une technique largement utilisée dans l'évaluation et le dépistage des maladies hépatiques diffuses, ainsi que dans la caractérisation approfondie des lésions focales hépatiques. Les agents de contraste basés sur le gadolinium sont fréquemment administrés avant une IRM dynamique du foie avec injection d'un agent de contraste et peuvent améliorer la détection et la classification des lésions focales hépatiques.

Gadovist/Gadograf a été approuvé pour « *Amélioration du contraste en imagerie par résonance magnétique du crâne et du rachis* » en Allemagne en janvier 2000, puis en juin 2000 dans l'Union européenne (UE) et en Norvège via la procédure de reconnaissance mutuelle. Une extension figurant sur l'étiquetage à l'indication « *Angiographie par résonance magnétique avec injection d'un agent de contraste* » a suivi en novembre 2003.

En juin 2005, une procédure de reconnaissance mutuelle a été lancée pour une modification de type II afin d'ajouter l'indication suivante : « *IRM d'autres régions de l'organisme : foie, reins avec injection d'un agent de contraste* » et la posologie et la méthode d'administration/le dosage décrits ci-après. « *IRM d'autres régions de l'organisme avec injection d'un agent de contraste : chez l'adulte, la dose recommandée est de 0,1 mmol par kilogramme de poids corporel (mmol/kg PC). Ceci équivaut à 0,1 ml/kg PC de la solution 1,0 M* ». Après finalisation de la procédure, l'Agence espagnole du médicament et des produits sanitaires a demandé l'arbitrage du comité des médicaments à usage humain (CHMP), en vertu de l'article 36, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

Après avoir étudié les motifs de la saisine demandée par l'Espagne, le CHMP, au cours de son assemblée plénière de mai 2006, a adopté une liste de questions et un calendrier pour la procédure de saisine, conformément à l'article 36. Le CHMP a nommé le Dr Broich (DE) rapporteur et le Dr Prieto (ES), co-rapporteur.

Les questions identifiées portaient sur le manque de données concernant l'évaluation des maladies hépatiques disséminées pouvant justifier une extrapolation à la population générale amenée à subir des examens du foie et des reins. D'autres inquiétudes sont apparues concernant les indications pour les patients pédiatriques et l'emploi du médicament de comparaison Magnevist. Magnevist n'est pas approuvé « pour classer les lésions focales [du foie ou du rein] comme bénignes ou malignes » dans l'UE et la question se pose de savoir si Magnevist peut servir à justifier l'octroi d'une indication pour laquelle lui-même n'a pas été approuvé. Le demandeur a été invité à justifier le choix du médicament de comparaison et

l'utilité clinique de Gadovist/Gadograf en ce qui concerne le processus de diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le résultat clinique. Une demande d'informations supplémentaires a été adoptée le 16 novembre 2006. Le laboratoire a répondu sur ces points le 30 novembre 2006. Dans sa réponse, le demandeur traite le problème de l'utilité clinique en comparant des IRM avec Gadovist et des IRM avec Magnevist et souligne l'efficacité diagnostique de Gadovist/Gadograf. Le demandeur a par ailleurs donné son accord à la formulation suivante proposée par le CHMP :

Section 4.1 (Indication) :

« IRM du foie ou des reins avec injection d'un agent de contraste chez des patients présentant une forte suspicion ou des signes de lésions focales visant à classer ces lésions comme bénignes ou malignes ».

Section 4.2 (Posologie) :

**« Patients pédiatriques
L'emploi de Gadograf n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans en raison du manque de données concernant l'efficacité et la tolérance. »**

La Commission européenne a pris sa décision le 13 avril 2007 en s'appuyant sur l'avis du CHMP.

La liste des dénominations concernées figure à l'annexe I. Les conclusions scientifiques sont fournies en annexe II, ainsi que le résumé des caractéristiques du produit modifié en annexe III.

Remarques :

Les informations fournies dans le présent document et dans les annexes reflètent uniquement l'avis du CHMP en date du 14 décembre 2006. Les autorités compétentes des États membres continueront à suivre ce produit régulièrement.