

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
25 juillet 2018

*Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018*

### *gadobutrol*

#### GADOVIST 1,0 mmol/mL, solution injectable en seringue préremplie

B/1 Seringue en plastique de 7.5 mL (CIP : 34009 300 386 7 3)  
 B/5 Seringues en plastique de 7.5 mL (CIP : 34009 550 136 1 7)  
 B/1 Seringue en plastique de 15 mL (CIP : 34009 300 386 9 7)  
 B/5 Seringues en plastique de 15 mL (CIP : 34009 550 136 4 8)  
 B/1 Seringue en verre de 7,5 mL (CIP : 34009 370 142 4 3)  
 B/5 Seringues en verre de 7,5 mL (CIP : 34009 567 176 2 0)  
 B/1 Seringue en verre de 10 mL (CIP : 34009 360 802 1 8)  
 B/5 Seringues en verre de 10 mL (CIP : 34009 564 570 1 4)  
 B/1 Seringue en verre de 15 mL (CIP : 34009 360 803 8 6)  
 B/5 Seringues en verre de 15 mL (CIP : 34009 564 571 8 2)

#### GADOVIST 1,0 mmol/mL, solution injectable

B/1 Flacon en verre de 2 mL (CIP : 34009 279 081 6 3)  
 B/3 Flacons en verre de 2 mL (CIP : 34009 586 860 2 3)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE

Code ATC	<b>V08CA09 (produit de contraste paramagnétique)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication chez les enfants de moins de 2 ans</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte et <b>chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme)*</b> pour le :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.</li> <li>• Rehaussement du contraste en IRM du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.</li> <li>• Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).</li> <li>• GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier.</li> </ul> <p>Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.</p>

	GADOVIST ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.»
--	--

\* ***Ce libellé élargit l'ensemble des indications à l'enfant âgé de moins de 2 ans***

***Avis favorable à la prise en charge dans l'extension d'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données de pharmacocinétique de GADOVIST chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans,</li> <li>- le caractère indispensable de ce médicament pour le rehaussement de contraste de l'imagerie diagnostique,</li> <li>- la classification de GADOVIST à risque faible de fibrose néphrogénique systémique et d'accumulation de gadolinium dans le cerveau,</li> <li>- l'absence de données sur la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que GADOVIST, comme DOTAREM et PROHANCE, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p>
<b>ISP</b>	<b>GADOVIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire, l'IRM avec GADOVIST est un médicament de première intention au même titre que DOTAREM et PROHANCE dans leurs indications communes.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27/11/ 2000 pour la solution injectable</li> <li>- 12/02/2003 pour la solution injectable en seringue pré-remplie</li> </ul> <p>Rectificatifs portant sur des extensions d'indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 29/03/2004 : ARM.</li> <li>- 16/07/2007 : IRM foie et rein.</li> <li>- 05/11/2009 : Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 7 ans.</li> <li>- 05/09/ 2012 : Chez les 2-6 ans.</li> <li>- 18/01/2013 : IRM des pathologies du corps entier</li> <li>- 27/10/2016 (seringue pré remplie) / 06/12/2016 (solution injectable) : chez l'enfant de moins de 2 ans.</li> </ul> <p>Modifications du RCP le 15 janvier 2018 suite à la réévaluation par le PRAC de tous les produits de contraste à base de gadolinium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En rubrique 4.1 Indications thérapeutiques « [le PDCG] ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que de diagnostic ne peut être obtenu par IRM sans rehaussement de contraste ».</li> <li>- En rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration « la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée».</li> </ul> <p>Un PGR est associé à cette AMM.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<p>V Divers</p> <p>V08 Produits de contraste</p> <p>V08C Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique</p> <p>V08CA Produits de contraste paramagnétique</p> <p>V08CA09 Gadobutrol</p>

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de GADOVIST 1 mmol/mL, solution injectable dans une nouvelle population : les enfants de moins de 2 ans. En effet, depuis 2012, GADOVIST est déjà indiqué chez l'enfant à partir de 2 ans.

Un signal de tolérance concernant la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, notamment le cerveau, a entraîné une réévaluation par le PRAC<sup>1</sup> des produits de contraste à base de gadolinium (incluant GADOVIST). Il a été suggéré une rétention plus importante de gadolinium dans le cerveau avec les produits linéaires par rapport aux produits macrocycliques (dont GADOVIST). L'AMM des produits macrocycliques (dont GADOVIST) a été maintenue avec

<sup>1</sup> Final PRAC assessment report following the re-examination procedure. 06 July 2017. Procedure N° EMA/PRAC/411650/2017. Referral under article 31 of Directive 2001/83/EC

des restrictions d'utilisation à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mise en place'

Dans son avis du 25 juillet 2018, lors de la réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR IV pour GADOVIST chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans<sup>2</sup>.

## 03 INDICATIONS DIAGNOSTIQUES

---

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte et **chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme)\*** pour le :

- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.
- Rehaussement du contraste en IRM du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.
- Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).

GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier.

Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.

GADOVIST ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste».

\* Ce libellé élargit l'ensemble des indications à l'enfant âgé de moins de 2 ans.

## 04 POSOLOGIE

---

« GADOVIST doit être administré uniquement par des professionnels de santé ayant de l'expérience en IRM ».

« La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique. »

### « Population pédiatrique

Pour les enfants de tout âge (y compris les nouveau-nés à terme), la dose recommandée est de 0,1 mmol de gadobutrol par kg de masse corporelle (équivalent à 0,1 mL de GADOVIST par kg de masse corporelle) pour toutes les indications.

### Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et nourrissons jusqu'à l'âge d'un an

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, GADOVIST ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de masse corporelle. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les

---

<sup>2</sup> Avis de GADOVIST du 25 juillet 2018 suite à la réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium.

administrations répétées, les injections de GADOVIST ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

L'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet d'obtenir des images anatomiques en deux ou trois dimensions. L'IRM anatomique permet notamment de mettre en évidence des tumeurs ou des malformations grâce à la visualisation de la structure anatomique d'un organe. L'IRM permet aussi d'effectuer de l'imagerie fonctionnelle, afin d'étudier la fonction ou l'activité d'un organe. Elle peut être réalisée avec ou sans injection de produit de contraste et constitue un outil de diagnostic, d'aide à la décision ou d'aide au suivi thérapeutique.

Par rapport aux techniques d'imageries irradiantes, l'IRM est davantage recommandée dans le suivi des enfants pour éviter l'exposition répétée aux rayonnements ionisants et le risque de cancer associé<sup>3,4,5</sup>.

Les produits à base de gadolinium sont les agents de contraste les plus fréquemment utilisés lorsque l'IRM sans produit de contraste ne suffit pas et qu'une IRM avec injection de produit de contraste doit être réalisée. Ce sont des produits de diagnostic, dont l'utilisation permet d'améliorer la visualisation des anomalies structurales ou fonctionnelles.

La plupart des indications de l'IRM avec produit de contraste chez l'enfant sont dans les troubles du SNC : malformations congénitales, maladies inflammatoires, épilepsie, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales. Par ailleurs, la tolérance est un élément déterminant dans le choix d'un produit de contraste à base de gadolinium<sup>3</sup>.

Le recours à un produit de contraste est nécessaire lorsque l'imagerie sans produit de contraste n'a pas permis d'établir un diagnostic, ou lorsqu'un doute persiste.

Etant donné que d'autres produits de contraste à base de gadolinium sont déjà disponibles et indiqués chez l'enfant de moins de 2 ans, le besoin médical est actuellement couvert.

---

<sup>3</sup> Bhargava R, Hahn G et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: review and recommendations for current practice. *Magnetic Resonance Insights* 2013; 6:95-111.

<sup>4</sup> Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 2002; 32:228-231.

<sup>5</sup> Brenner DJ, Elliston CD et al. Estimates of the cancer risks from pediatric CT radiation are not merely theoretical: comment on "point/ counterpoint: in x-ray computed tomography, technique factors should be selected appropriate to patient size. Against the proposition". *Med Phys* 2001; 28:2387-8.

## 07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments destinés à être utilisés chez l'enfant de moins de 2 ans dans toutes les indications diagnostiques de GADOVIST.

NOM	Indications chez l'adulte et l'enfant dès la naissance	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
DOTAREM (acide gadotérique) <i>Guerbet France</i>	Imagerie par résonance magnétique pour : · pathologies cérébrales et médullaires, · pathologies du rachis, · et autres pathologies du corps entier (dont angiographie) NB : L'angiographie n'est pas recommandée chez les moins de 18 ans en raison de données insuffisantes sur l'efficacité et la sécurité dans cette indication.	Réévaluation (25/07/2018)	important	La Commission considère que DOTAREM, comme GADOVIST et PROHANCE, apporte une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle.	oui
PROHANCE (gadotéridol)  <i>BRACCO Imaging France</i>	Imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'adulte et l'enfant : · pathologies cérébrale et médullaire, · pathologie du rachis, · pathologies du corps entier. NB : La réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.	Réévaluation (25/07/2018)	important	La Commission considère que PROHANCE, comme GADOVIST et DOTAREM, apporte une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle.	oui

MULTIHANCE, autre produit de contraste à base de gadolinium, n'est pas un comparateur cliniquement pertinent étant donné qu'il n'a l'AMM que chez les enfants de plus de 2 ans, dans l'IRM du foie.

### 07.2 Compareteurs non médicamenteux

Le recours à un produit de contraste est nécessaire lorsque l'imagerie sans produit de contraste n'a pas permis d'établir un diagnostic, ou lorsqu'un doute persiste. Les techniques d'imageries sans produit de contraste (IRM, scanner, échographie<sup>6</sup>), ne sont donc pas des comparateurs.

#### ► Conclusion :

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, pour les indications de GADOVIST.**

<sup>6</sup> Société Française de Radiologie. Guide bon usage des examens d'imagerie médicale. Disponible en ligne : <http://gbu.radiologie.fr/>

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s)
Allemagne	Oui (chez l'enfant de moins de 2 ans depuis novembre 2015)	Toutes les indications autorisées
Italie	Oui (chez l'enfant de moins de 2 ans depuis juin 2016)	Toutes les indications autorisées
Espagne	Oui (chez l'enfant de moins de 2 ans depuis le 8 juillet 2016)	Toutes les indications autorisées
Grande Bretagne	Oui (chez l'enfant de moins de 2 ans depuis l'AMM)	Toutes les indications autorisées

## 09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### 09.1 Chez l'adulte

Date de l'avis	29/11/2006	20/02/2008 (05/09/2012 : RI)	18/12/2013
Indication	- Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des <u>territoires crâniens et rachidiens</u> . - Renforcement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) <u>en angiographie</u> .	- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) <u>du foie ou des reins</u> chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.	- GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des <u>pathologies du corps entier</u> . Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.»
SMR	Important	Important	Important
ASMR	ASMR de niveau V par rapport aux autres produits de la classe	ASMR de niveau V par rapport aux autres sels de gadolinium utilisés dans l'exploration abdominale (reins / foie).	ASMR V par rapport aux alternatives disponibles.

### 09.2 Chez l'enfant de 2 ans et plus

Dates de l'avis	19/01/2011 (05/09/2012 : RI)	18/12/2013
Indication	GADOVIST est indiqué chez l'adulte, <b>l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus</b> , pour le : - Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. - Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes. - Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).	GADOVIST est indiqué chez l'adulte, l'adolescent, <b>et chez l'enfant de 2 ans et plus</b> , pour le : - Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens. - Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes. - Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM). - <b>GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier.</b> <b>Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.»</b>
SMR	Important	Important

<b>ASMR</b>	ASMR de niveau V par rapport aux autres sels de gadolinium utilisés dans les explorations rénales, hépatiques, rachidiennes ou cérébrales chez l'adolescent et chez l'enfant de 7 ans et plus.	ASMR V par rapport aux alternatives disponibles.
-------------	--	--

## 010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 010.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'extension d'indication de GADOVIST chez les enfants de moins de 2 ans, le laboratoire a fourni deux études non comparatives :

- l'étude 91741 de pharmacocinétique, prospective, multicentrique, en ouvert à la dose standard de 0,1 mmol/kg,
- l'étude de Bhargava et al<sup>7</sup>, observationnelle, prospective qui a comparé le diagnostic obtenu avec les images IRM rehaussées avec 0,1 mL/kg de gadobutrol par rapport au diagnostic final, confirmé, comprenant l'ensemble des données cliniques, des analyses et les examens d'imagerie de suivi.

Aucune étude clinique comparant GADOVIST à un autre produit de contraste à base de gadolinium dans les indications pédiatriques n'est disponible.

#### 10.1.1 Etude de pharmacocinétique et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans

Etude de pharmacocinétique et de tolérance d'un IRM avec GADOVIST chez les enfants âgés de moins de 2 ans	
Type d'étude	Etude ouverte, multicentrique, prospective, avec une randomisation de la planification des prélèvements sanguins.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la pharmacocinétique de GADOVIST dans le plasma à la dose standard de 0,1 mmol/kg chez les enfants de moins de 2 ans (des nouveau-nés à terme aux nourrissons de 23 mois)
Cadre et lieu de l'étude	9 centres au Canada, en Allemagne et aux Etats-Unis
Date et durée de l'étude	Etude réalisée de mai 2012 à novembre 2013
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nouveau-nés à terme jusqu'aux nourrissons de 23 mois inclus,</li> <li>• prescription d'un examen d'IRM rehaussée par produit de contraste, quel que soit l'organe concerné,</li> <li>• patients pouvant satisfaire aux conditions de l'étude, être disponibles pendant les 8 heures suivant l'IRM pour un prélèvement sanguin destiné à l'évaluation de la pharmacocinétique et jusqu'à 24 heures après l'administration du produit pour le suivi de la tolérance,</li> <li>• patients dont les représentants légaux pouvaient transmettre, par téléphone, les informations nécessaires au suivi, 7±1 jours après l'administration de gadobutrol.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabilité clinique du patient,</li> <li>• Changement de chimiothérapie dans les 48 heures précédant l'injection,</li> <li>• Intervention médicale planifiée pour être pratiquée pendant l'étude et jusqu'à 24 heures après l'injection de gadobutrol,</li> <li>• Administration d'un produit d'investigation clinique, dans les 48 heures avant l'injection de gadobutrol ou pendant l'étude,</li> <li>• Administration d'un autre produit de contraste dans les 48 heures avant et jusqu'à 24 heures après l'injection de gadobutrol,</li> <li>• Contre-indication à un examen d'IRM,</li> </ul>

<sup>7</sup> Bhargava R et Noga M. Safety and efficacy of gadobutrol-enhanced MRI in patients aged under 2 years-a single-center, observational study. Magnetic Resonance Insights 2013; 6:1-12

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde à tout allergène y compris médicaments et produits de contraste,</li> <li>• Troubles du rythme cardiaque,</li> <li>• Syndrome du QT long congénital ou antécédent familial de syndrome du QT long,</li> <li>• Traitements concomitants ayant un risque connu d'allongement de l'intervalle QT,</li> <li>• Cardiopathie congénitale,</li> <li>• Hypokaliémie non corrigée,</li> <li>• Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale.</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p>Devaiènt être réalisés avant l'administration du produit de contraste :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une estimation du débit de filtration glomérulaire selon la formule de Schwartz,</li> <li>• un prélèvement d'un échantillon sanguin,</li> <li>• un IRM sans produit de contraste.</li> </ul> <p>Les patients ont ensuite reçu 0,1 mmol/kg de gadobutrol par injection intraveineuse pour réaliser l'IRM rehaussée.</p> <p>Pour chaque patient, 3 échantillons sanguins ont été prélevés au cours des huit heures suivant l'injection, à des périodes prédéfinies (15 à 60 mn – 2 à 4h – 6 à 8h), elles-mêmes subdivisées en 4 intervalles. Les patients ont été randomisés dans un intervalle de temps d'échantillonnage pour chacune des 3 périodes.</p> <p>Des évaluations qualitatives, de l'IRM non rehaussée seule puis de la combinaison IRM non rehaussée/rehaussée ont été réalisées sur l'ensemble des images. Elles ont porté sur des paramètres d'imagerie nécessaires au diagnostic, tels que la qualité du contraste, la présence et le nombre de lésions, la délinéation des contours et la visualisation de la morphologie interne. L'investigateur devait porter un diagnostic en précisant son niveau de confiance et toute modification de prise en charge.</p> <p>La tolérance du médicament a été évaluée à l'inclusion (dans les 24 heures avant l'injection), immédiatement avant et immédiatement après l'injection ainsi que 24±4 heures après l'injection. Une semaine après l'injection de gadobutrol (7±1 jours), la famille de chaque patient a été contactée par téléphone afin de pouvoir rapporter tout événement indésirable.</p>
Critère de jugement principal	<p>Evaluer les paramètres pharmacocinétiques dans la population des 0-2 ans par rapport à celle des 2-17 ans en appliquant un modèle de pharmacocinétique.</p> <p>Paramètres de pharmacocinétique mesurés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'aire sous la courbe (AUC),</li> <li>• La clairance plasmatique totale (CL) et la clairance normalisée par kg (poids),</li> <li>• Le volume de distribution à l'équilibre (Vss) et le Vss normalisé par kg (poids),</li> <li>• La durée de demi-vie du produit (t1/2),</li> <li>• Le temps de résidence moyen dans l'organisme (MRT),</li> <li>• L'estimation de la concentration plasmatique du produit 20 minutes et 30 minutes après l'injection (C20 et 30),</li> </ul>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Critères d'efficacité</u> évalués sur les images non rehaussées et sur les combinées rehaussées et non rehaussées:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Région anatomique évaluée,</li> <li>• Qualité des images permettant d'établir un diagnostic, évalué par l'investigateur,</li> <li>• Qualité du contraste des images (pour les images combinées),</li> <li>• Présence et quantification du nombre de lésions pathologiques,</li> <li>• Degré de rehaussement du contraste dans la lésion ou le vaisseau,</li> <li>• Délinéation du bord de la lésion ou du vaisseau,</li> <li>• Visualisation du contenu morphologique de la lésion ou l'homogénéité du rehaussement du vaisseau,</li> <li>• Diagnostic,</li> <li>• Amélioration du diagnostic des images d'IRM rehaussés (pour les images combinées),</li> <li>• Confiance de l'investigateur dans son propre diagnostic,</li> <li>• Prise en charge du patient.</li> </ul> <p><u>Tolérance</u></p> <p>Mesure des paramètres vitaux à différents temps entre l'inclusion et jusqu'à 24±4h après l'injection: examen clinique, oxymétrie pulsée, rythme cardiaque, bilans biologiques.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un minimum de 40 patients avec des échantillons sanguins exploitables étaient nécessaires pour l'évaluation de la pharmacocinétique du gadobutrol.</p> <p>Concernant le critère principal, un minimum de 40 sujets de moins de 2 ans, dont 5 sujets de moins de 2 mois, était nécessaire.</p> <p>Pour l'analyse de tolérance, un minimum de 43 sujets de moins de 2 ans, dont 9 sujets de moins de 2</p>

	mois, était nécessaire.
<b>Analyse statistique</b>	<p>A partir des données individuelles recueillies, une étude de la pharmacocinétique de population a été réalisée afin de définir un modèle de pharmacocinétique et déterminer la variabilité interindividuelle ainsi que d'éventuelles co-variables influençant les paramètres pharmacocinétiques du gadobutrol dans la population pédiatrique étudiée.</p> <p>Toutes les variables continues ont été analysées de manière descriptive : le nombre de données manquantes, les moyennes, les écarts types, les valeurs minimales et maximales des paramètres pharmacocinétiques ont été calculées.</p>

### **Résultats :**

L'étude a été réalisée de mai 2012 à novembre 2013 dans 9 centres au Canada, en Allemagne et aux Etats Unis. Au total, 47 patients ont été inclus dans l'étude :

- 44/47 (93,6 %) ont reçu le produit et ont terminé l'étude
- 3/47 (6,4 %) ont été exclus, ne répondant pas aux critères d'éligibilité, un patient étant âgé de plus de 2 ans, et les deux autres ayant une altération de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 80 %.

La population per-protocole sur laquelle la pharmacocinétique a été évaluée comprenait 43 patients car un patient ayant reçu une dose trop élevée de gadobutrol (plus de 10% de la dose standard de 0,1 mmol/kg) a été exclu de cette population.

#### **► Caractéristiques à l'inclusion**

L'âge médian des 44 patients inclus dans les analyses, était de 7 mois dont 9/44 (20,5 %) de moins de 2 mois, le nombre de garçon était de 26/44 (59,1 %) et le nombre de filles était de 18/44 (40,9 %).

Les diagnostics initiaux les plus fréquents ont été des maladies diverses regroupées sous la dénomination «autres diagnostics» (30/44 ; 68,2 % dont 15 affectaient le cerveau) des lésions malignes (5/44 ; 11,4 %), bénignes (3/44 ; 6,8 %) et des syndromes congénitaux (3/44 ; 6,8 %).

#### **► Critère de jugement principal : paramètres pharmacocinétiques**

Le modèle linéaire bi-compartimental des 2-17 ans, n'était pas totalement transposable chez les 0-2 ans, en particulier chez les patients de moins de 2 mois, pour lesquels l'AUC était plus importante, étant donné une clairance plus faible que chez les patients plus âgés (AUC médiane chez les patients âgés de 0 à 2 mois = 1070  $\mu\text{mol} \times \text{h/L}$  et chez les patients âgés de 2 mois à 2 ans = 751  $\mu\text{mol} \times \text{h/L}$ ). Cependant entre l'AUC chez les patients âgés de 0 à 2 mois et chez l'adulte (AUC médiane = 1072  $\mu\text{mol} \times \text{h/L}$ ), les concentrations sont considérées comme bioéquivalentes (IC 95 % = [0,89 ; 1,12]) L'immaturité rénale chez le nouveau-né, âgé de 0 à 2 mois se traduit par une demi-vie plus longue (médiane = 2,63 h ; min = 2,34 ; max = 3,37) que chez les patients de 2 mois à 2 ans (médiane = 1,46 h ; min = 1,16 ; max = 2,16) ou chez les patients de 2 à 17 ans (médiane = 1,69 h ; min = 1,17 ; max = 2,62).

L'élimination du gadobutrol chez l'enfant de 0 à 2 mois a été plus longue et l'exposition systémique plus importante que chez les enfants plus âgés (de 2 mois à 17 ans).

Un autre modèle pharmacocinétique a été appliqué, en maintenant le modèle linéaire bi-compartimental avec élimination depuis le compartiment plasmatique, mais en intégrant le poids et l'âge du patient comme principales variables de la clairance et le poids seul pour le volume de distribution.

En considérant globalement la population des 0-2 ans, l'exposition systémique est similaire à celle des patients de 2-17 ans.

Selon les recommandations ICH E11<sup>8</sup>, l'efficacité chez l'adulte peut être extrapolée chez les enfants de 0 à 2 ans, sur la base des données de pharmacocinétique avec une dose de 0,1 mmol/kg de gadobutrol.

<sup>8</sup> ICH E11 Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. 2000.

## ► Critères de jugement secondaires sur la qualité de l'imagerie diagnostique

### • Région anatomique évaluée

Les 2 principales régions explorées ont été le cerveau (21/44 patients ; 48 %) et la zone rétro-péritonéale (7/44 patients ; 16 %).

### • Qualité des images permettant d'établir un diagnostic

L'échelle de mesure comprenait des valeurs allant de 1 pour la faible qualité d'image, à 4 pour la meilleure qualité d'image. Sans rehaussement du contraste, 40/44 (91 %) images ont obtenu un score de 4 traduisant une excellente qualité, et 4/44 images (9 %) ont eu un score de 3, avec quelques artefacts, sans pour autant compromettre l'évaluation du diagnostic. Avec le rehaussement de contraste, 41/44 (93 %) images ont eu un score de 4, et 3/44 (7 %) un score de 3.

### • Qualité du contraste des images (pour les images combinées)

Un score de 1 à 5 était attribué, 1 étant l'absence de rehaussement, et 5 un rehaussement d'excellente qualité. Pour 1/44 image (2 %) le score a été de 1 en l'absence de rehaussement, pour 5/44 images (11 %) le score a été de 4, de bonne qualité, et 38/44 (86 %) images ont été de qualité excellente avec un score de 5.

### • Présence et quantification du nombre de lésions pathologiques

Des lésions pathologiques ont été visibles chez 33/44 (75 %) patients, à la fois avec et sans rehaussement de contraste. Chez 11/44 (25 %) patients, aucune lésion n'a été identifiable. La détection des lésions était similaires avec et sans rehaussement avec une exception pour un patient avec un neuroblastome surrénalien métastatique : 10 lésions ont été identifiées avec le rehaussement alors que ce nombre n'était pas quantifiable sans rehaussement.

### • Degré de rehaussement du contraste dans la lésion ou le vaisseau

Un score de 1 à 4 était attribué : 1 en l'absence de rehaussement, et 4 avec un excellent rehaussement. Pour 35/44 patients (79 %) le rehaussement était excellent, pour 6/44 (14 %) le rehaussement étant bon, avec un score de 3, et pour 3/44 (7 %) le score attribué était de 1, en l'absence de rehaussement.

### • Déléination du bord de la lésion ou du vaisseau

Déléination	Lésions évaluées avec l'IRM sans produit de contraste (n = 44)	Lésions évaluées avec les images d'IRM combinées (n = 44)
Absente ou peu claire à la jonction entre la lésion, les vaisseaux et les tissus.	5 (11,36 %)	1 (2,27 %)
Moyenne, certains aspects de déléination couverts	6 (13,64 %)	0
Bonne, déléination presque claire, mais incomplète sur certaines portions	9 (20,45 %)	1 (2,27 %)
Excellente, claire et complète	24 (54,55 %)	42 (95,45 %)

### • Visualisation du contenu morphologique de la lésion ou l'homogénéité du rehaussement du vaisseau

Visualisation du contenu morphologique	Lésions évaluées avec l'IRM sans produit de contraste (n = 44)	Lésions évaluées avec les images d'IRM combinées (n = 44)
La structure et la morphologie interne des lésions ou des vaisseaux est faiblement visible.	6 (13,64 %)	1 (2,27 %)
Moyenne, la structure et la morphologie interne des lésions ou des vaisseaux est visible, mais il n'est pas possible d'obtenir suffisamment d'information.	11 (25,00 %)	0
Bonne, la structure et la morphologie interne des lésions et vaisseaux est suffisamment visible pour le diagnostic	27 (61,36 %)	43 (97,73 %)

### • Amélioration du diagnostic des images d'IRM rehaussées

Le diagnostic entre l'image sans rehaussement et l'IRM combinée a été :

- inchangé pour 19/44 (43 %) patients,
- amélioré pour 24/44 (55 %) patients,
- nouveau pour 1/44 (2 %) patients.

### • Confiance de l'investigateur dans son propre diagnostic

Niveau de confiance	Lésions évaluées avec l'IRM sans produit de contraste (n = 44)	Lésions évaluées avec les images d'IRM combinées (n = 44)
Pas confiant	6 (13,64 %)	1 (2,27 %)
Confiant	14 (31,82 %)	3 (6,82 %)
Très confiant	24 (54,55 %)	40 (90,91 %)

Il n'est pas possible de tirer de conclusion robuste d'efficacité à partir de cette étude étant donné que l'objectif principal ne porte pas sur un critère clinique. La qualité de l'imagerie diagnostique était un critère de jugement secondaire de l'étude.

On ne dispose pas d'étude clinique comparant GADOVIST à un autre produit de contraste à base de gadolinium dans les indications pédiatriques.

#### 10.1.2 Etude observationnelle sur l'impact de l'IRM rehaussée sur le diagnostic<sup>7</sup>

Une étude observationnelle, prospective, a comparé le diagnostic obtenu avec les images IRM rehaussé avec 0,1 mL/kg de gadobutrol par rapport au diagnostic final, confirmé, comprenant l'ensemble des données cliniques, des analyses et les examens d'imagerie de suivi chez des enfants de moins de 2 ans. Les patients ayant une histoire d'insuffisance rénale ou de réaction allergique avec un produit de contraste à base de gadolinium étaient exclus. Un premier examen IRM était réalisé sans produit de contraste, puis le gadobutrol était injecté pour réaliser l'imagerie rehaussée. Les images étaient analysées par 2 radiologistes expérimentés. La fonction rénale était évaluée rétrospectivement pour chaque patient à partir de la formule de Schwartz.

#### **Résultats :**

Au total, 60 enfants de moins de 2 ans ont été inclus et 71 examens ont été réalisés : 60 diagnostics initiaux et 11 examens de suivi. L'âge moyen des enfants était de 11,1 mois et la répartition en fonction des tranches d'âges était la suivante : 4 enfants avaient entre 4 et 28 jours, 10 enfants entre 1 et 6 mois, 16 enfants entre 6 et 12 mois, et 30 enfants entre 12 et 23 mois. Les IRM ont été réalisées au niveau : cérébro-vertébral pour 24 enfants, des tissus mous sous-cutanés pour 14 enfants, du tronc (poitrine, abdomen, pelvis) pour 12 enfants, du système musculo-squelettique pour 7 enfants, et du système vasculaire pour 3 enfants.

Les concentrations sériques de créatinine ont été mesurées chez 33 patients avant l'IRM et chez 25 patients après l'IRM (dont 21 avaient été évaluées avant l'IRM). Il n'a pas été mis en évidence de lien entre des variations de concentration sérique et l'âge, le sexe, ou l'organe évalué.

Suite à l'IRM, le diagnostic a été confirmé par des données cliniques, des analyses ou des examens d'imagerie de suivi pour 57 patients parmi les 60 enfants inclus. Un rehaussement de contraste a été noté pour 24/60 (40 %) patients, et le diagnostic pour ces 24 patients après l'IRM a été concordant avec le diagnostic confirmé par les données cliniques, analyses ou examens d'imagerie. Les auteurs précisent que la stratégie diagnostique pour ces 24 pathologies prévoit de réaliser un IRM avec rehaussement du contraste pour contribuer au diagnostic. Par ailleurs, pour 36/60 (60 %) patients il n'y a pas eu de rehaussement de l'image après l'injection de gadobutrol. Pour 3 d'entre eux aucun diagnostic n'a pu être établi au moment de l'analyse de l'étude, et pour les 33 autres patients, les images obtenues sans rehaussement ont été concordantes avec le diagnostic final établi.

### 10.1.3 Rappel des conclusions d'efficacité chez l'enfant de 2 à 17 ans

Dans l'avis du 18 décembre 2013 sur l'extension d'indication de GADOVIST chez l'enfant de 2 à 17 ans les données évaluées et les commentaires de la Commission étaient comme suit :

« L'objectif principal de l'étude 310788 était d'évaluer la pharmacocinétique.[...]

- **Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques (critère principal)**

Les résultats concernant les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques n'ont pas été modifiés lors de la ré-analyse des données de l'étude 310788. Ils ont déjà été évalués par la Commission de la transparence dans son avis du 19 janvier 2011.

- **Résultats sur les critères secondaires [...] notamment les résultats sur l'analyse qualitative des images**

Les résultats sur l'analyse qualitative des images sont inchangés par rapport aux résultats évalués par la Commission de la transparence dans l'avis du 19 janvier 2011 : « L'efficacité diagnostique de GADOVIST, fondée sur l'évaluation qualitative des images, a été démontrée pour l'ensemble des critères de l'étude 310788 (qualité diagnostique et technique des images, qualité du contraste, présence de lésions pathologiques, qualité des lésions/des vaisseaux, visualisation de la morphologie interne des lésions, degré de rehaussement du contraste pour chaque lésion et diagnostic iconographique *versus* diagnostic définitif). Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les trois groupes d'âge prédéfinis (2 à 6 ans, 7 à 11 ans et 12 à 17 ans). Le critère principal de l'étude ne constituait pas un critère clinique, la qualité de l'imagerie était un critère secondaire de celle-ci.

Il aurait été souhaitable que le laboratoire fournisse une étude clinique comparant GADOVIST à un autre produit de contraste à base de gadolinium dans ces indications en pédiatrie ».

Au total, il aurait été préférable que l'objectif principal de cette étude soit l'étude des performances diagnostiques du produit de contraste utilisé en IRM et non la seule pharmacocinétique. »

## 010.2 Tolérance

### 10.2.1 Données du PRAC sur la NFS et l'accumulation de gadolinium dans le cerveau

Depuis 2009, les recommandations de l'EMA classent les produits de contraste à base de gadolinium par niveau de risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS) en fonction de leurs caractéristiques structurelles :

- risque élevé (structure linéaire): OMNISCAN, MAGNEVIST,
- risque modéré (structure linéaire): MULTIHANCE,
- risque faible (structure macrocyclique): GADOVIST, PROHANCE, DOTAREM.

En mars 2016, une réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium a été démarrée au niveau européen suite à la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, dont le cerveau. Le PRAC, sur la base de données de la littérature en mars 2017, et le CHMP en juillet 2017, ont confirmé l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les produits de contraste de structure linéaire qu'avec les macrocycliques. Aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence et aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit.

Chez l'animal, la neurotoxicité du gadolinium a été considérée par le PRAC comme établie. Chez l'Homme, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont

inconnus (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives)<sup>9</sup>. Dans ce contexte, l'ANSM a décidé, le 15 janvier 2018, de :

- suspendre l'AMM du produit linéaire intraveineux gadodiamide (OMNISCAN)
- suspendre l'AMM des formulations intraveineuses de l'acide gadopentétique (MAGNEVIST)
- maintenir l'AMM de l'acide gadobénique (MULTIHANCE), produit linéaire intraveineux, uniquement en cas d'utilisation dans le cadre de l'imagerie du foie.

Des restrictions d'utilisation à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mise en place pour tous les produits dont l'AMM était maintenue<sup>9,10,11</sup>.

## 10.2.2 Données issues des études cliniques non comparatives

### 10.2.2.1 Etude de pharmacocinétique chez les enfants de moins de 2 ans

L'ensemble des 44 patients inclus a terminé l'étude 91741.

Au total, 18/44 (40,9 %) patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Pour 1 (1/44 ; 2,3 %) patient l'événement était considéré comme relié au produit, il s'agissait de vomissements de faible intensité, et pour 5 patients les événements ont été considérés comme reliés à la procédure.

Parmi les événements indésirables ont notamment été rapportés des cas de toux, fièvre, nasopharyngite et rhinite. Le nombre d'événements indésirables graves a été de 3/44 (6,8 %) comprenant un empyème sous-dural, une insuffisance respiratoire et une infection de kyste. Aucun des événements indésirables graves n'a été considéré relié au traitement.

Aucun cas de décès n'a été rapporté.

Les examens cliniques, l'oxymétrie pulsée, le suivi du rythme cardiaque et les bilans biologiques n'ont pas mis en évidence de changement clinique pour les patients.

### 10.2.2.2 Etude observationnelle chez les enfants de moins de 2 ans

Dans cette étude, les 60 patients étaient suivis jusqu'à 120 jours après l'IRM afin d'évaluer la tolérance. Aucun effet indésirable lié au GADOVIST n'a été rapporté.

### 10.2.2.3 Etude GARDIAN, phase IV

Une étude prospective, multicentrique, non-interventionnelle a été réalisée pour évaluer la tolérance de GADOVIST. Cette étude a été mise en place à la demande des autorités pour documenter la tolérance immédiate de GADOVIST dans ces indications déjà bien établie ainsi que dans les indications plus récemment autorisées (étude réalisée entre 2010 à 2013), notamment chez les enfants de 2 à 7 ans, les patients avec insuffisance rénale, les patients à risque de réaction allergique et les patients ayant des maladies cardiovasculaires.

Les effets indésirables survenus, leur fréquence et leur intensité ont été enregistrés.

---

<sup>9</sup> EMA. EMA's final opinion confirms restriction on use of linear gadolinium agents in body scans. Procedure N° EMA/625317/2017.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/Europea\\_n\\_Commission\\_final\\_decision/WC500240575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Europea_n_Commission_final_decision/WC500240575.pdf)

<sup>10</sup> Final PRAC assessment report following the re-examination procedure. 06 July 2017. Procedure N° EMA/PRAC/411650/2017. Referral under article 31 of Directive 2001/83/EC

<sup>11</sup> ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Produits de contraste à base de gadolinium et rétention de gadolinium dans le cerveau et d'autres tissus : suspensions des AMM de l'acide gadopentétique et du gadodiamide utilisés en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobénique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres spécialités maintenues. Janvier 2018

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ff3d6e7a38c723282170783d4f42b10e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ff3d6e7a38c723282170783d4f42b10e.pdf)

Au total, 23 775 patients ont été inclus et 23 708 patients ont reçus au moins une dose de GADOVIST. L'âge médian des patients était de 51,9 ans. Il était prévu d'inclure au moins 600 enfants de moins de 18 ans dont 100 entre 2 et 7 ans. Dans la tranche d'âge des 0 à 2 ans, 4 patients ont été inclus.

Les indications de l'IRM (16 210 cas) ont été surtout dans l'imagerie du cerveau (13 127/ 16 210 ; 81 %) et pour l'ARM (7 269 actes) dans la région de la tête (4 288/ 7 269 ; 59 %) et du cou (1 386/ 7 269 ; 19 %)<sup>12</sup>.

Le nombre de patients ayant rapporté des événements indésirables a été de 202/ 23 708 (0,9 %) correspondant à 251 événements. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les nausées (68/ 202 ; 33,7 %), les vomissements (35/ 202 ; 17,3 %) et les vertiges (27/ 202 ; 13,4 %). Le nombre de patients ayant rapporté des effets indésirables a été de 170/ 23 708 (0,7 %).

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les 1 142 enfants et des événements indésirables non graves ont été rapportés chez 8/ 1 142 (0,5 %) enfants, 3 chez les 2-7 ans et 5 chez les 7-18 ans. Des nausées ont été rapportées chez 2 patients et des vomissements chez 3 patients.

La répartition des effets indésirables chez les enfants a été la suivante :

- **0 - <2 ans : 0/ 4 enfants, 0 % d'effets indésirables ;**
- 2 - <7 ans : 2/ 168 enfants, 1,2 % d'effets indésirables ;
- 7 - <18 ans : 4/ 970 enfants, 0,4 % d'effets indésirables

Aucune suspicion de fibrose néphrogénique systémique (FNS) n'a été évoquée chez les 153 patients ayant une insuffisance rénale, cependant un suivi à 3 mois n'a été obtenu que pour 38 patients.

Les patients à risque de réactions anaphylactiques (n = 1060) ont rapporté 3 fois plus d'événements indésirables (non graves) que les autres patients, mais 1 seul effet indésirable grave a été rapporté.

Au total, 4/ 23 708 (0,02 %) patients ont eu des effets indésirables graves, 1 patient est décédé suite à un choc anaphylactique et les 3 autres ont guéris dans les 20 minutes suivant l'événement (hypotension, épilepsie, dyspnée et constriction laryngée).

Un autre patient est décédé d'un événement indésirable lié à la progression de sa maladie, sans lien de causalité avec le GADOVIST.

**En conclusion, et comme il est mentionné dans le RCP sur la base de cette étude et des données de pharmacovigilance post commercialisation, le profil de sécurité de GADOVIST est comparable quelle que soit l'indication et la tranche d'âge considérée.**

### 10.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2015 au 30 avril 2017. Le signal de tolérance concernant la présence de gadolinium dans le cerveau est surveillé et suivi.

D'après les données cumulatives en post-commercialisation, 8 effets indésirables ont été rapportés chez 5 enfants de moins de 2 ans. Pour 4 patients, les effets indésirables ont été considérés graves : diminution de la pression artérielle (associé à un surdosage) ; choc anaphylactique ; réaction anaphylactique et urticaire ; insuffisance respiratoire associée à un sifflement respiratoire et un urticaire. Aucun cas de décès n'a été rapporté.

---

<sup>12</sup> L'indication de tous les actes pour chaque patient n'était pas disponible, par conséquent les données sont présentées dans une population inférieure aux 23 708 patients ayant reçus le GADOVIST.

## 10.2.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous:

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques</li><li>• Crises d'épilepsie</li><li>• Fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine, &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou en période péri-opératoire de transplantation hépatique</li></ul>
Risques potentiels identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuffisance rénale aiguë chez les patients présentant une insuffisance rénale pré-existante</li><li>• Présence de gadolinium dans le cerveau</li><li>• Présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau</li></ul>
Informations importantes manquantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Usage de GADOVIST chez les femmes enceintes et allaitantes</li><li>• Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans le cerveau</li><li>• Pertinence clinique de la présence de gadolinium dans les organes et tissus autre que le cerveau</li></ul>

## 10.2.5 Données issues du RCP

- En rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, il est mentionné :

« Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et nourrissons jusqu'à l'âge d'un an

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, GADOVIST ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de masse corporelle. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de GADOVIST ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours. »

- En rubrique 4.8 Effets indésirables, il est mentionné :

« Le profil général de tolérance de GADOVIST est basé sur des données issues des essais cliniques sur plus de 6300 patients, et rapportées en période post-commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 0,5\%$ ) chez les patients recevant GADOVIST sont : céphalées, nausées et sensations vertigineuses.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant GADOVIST sont : arrêt cardiaque et réactions anaphylactoïdes sévères (incluant arrêt respiratoire et choc anaphylactique). [...]

### Population pédiatrique

Sur la base de deux études de Phase I/III, à dose unique, chez 138 sujets âgés de 2 à 17 ans et chez 44 sujets âgés de 0 à moins de 2 ans, il a été démontré que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme) concordent avec le profil connu d'effets indésirables chez l'adulte. Ceci a été confirmé lors d'une étude de phase IV portant sur plus de 1 100 patients pédiatriques et par l'expérience en période post-commercialisation. »

## 010.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'extension d'indication de GADOVIST chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans repose sur une étude des paramètres pharmacocinétiques réalisée chez 44 enfants par rapport à ceux chez les 2-17 ans ; les performances diagnostiques étant des critères secondaires exploratoires.

Des différences pharmacocinétiques ont été observées sur l'AUC des enfants âgés de moins de 2 mois liée à l'imaturité rénale se traduisant par une demi-vie plus longue (médiane = 2,63 h versus 1,46 h chez les patients âgés de 2 mois à 2 ans et de 1,69 h chez les patients de 2 à 17 ans)

L'élimination du gadobutrol chez l'enfant de 0 à 2 mois a été plus longue et l'exposition systémique plus importante que chez les enfants plus âgés (de 2 mois à 17 ans). Cependant entre l'AUC chez les enfants âgés de 0 à 2 mois et chez l'adulte (AUC médiane = 1072  $\mu\text{mol} \times \text{h/L}$ ), les concentrations sont considérées comme bioéquivalentes (IC 95 % = [0,89 ; 1,12]).

Une autre étude, observationnelle<sup>7</sup>, chez 60 patients de moins de 2 ans, a suggéré que le diagnostic établi avec l'IRM avec GADOVIST était concordant avec le diagnostic final et qu'un rehaussement de l'image a été obtenu dans les indications pour lesquelles l'IRM avec produit de contraste est recommandé.

Un signal de tolérance concernant l'accumulation de gadolinium dans les tissus a été évalué par le PRAC pour l'ensemble des produits de contraste à base de gadolinium<sup>1</sup>. Pour limiter cette accumulation, des restrictions d'utilisation à la plus petite dose possible et "uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste" ont été mise en place chez l'adulte et chez l'enfant.

Les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives)<sup>9</sup>. L'enfant est susceptible d'être davantage exposé que l'adulte aux produits de contraste à base de gadolinium étant donné le risque cumulatif en fonction de la répétition des examens avec produit de contraste et de l'espérance de vie de l'enfant.

Les données de tolérance chez les enfants de moins de 2 ans sont limitées.

Dans la mesure où la fonction rénale est non-mature chez les enfants de 0 à 2 mois, l'élimination du gadobutrol dans cette tranche d'âge est donc plus longue et l'exposition systémique plus importante que chez les autres enfants. De plus, la barrière hémato-encéphalique est non mature, le risque d'accumulation de gadolinium dans les tissus, notamment le cerveau, est d'autant plus probable dans cette population.

### **Discussion :**

Compte tenu :

- des données limitées en termes de performances diagnostiques issues de 2 études non comparatives,
- de l'absence de comparaison à un autre produit de contraste à base de gadolinium, alors que cette comparaison était possible,
- des données limitées en termes de tolérance, pour la population spécifique des 0 à 2 ans, et des signaux de tolérance en cours de suivi concernant le risque de FNS et l'accumulation de gadolinium dans les tissus, en particulier le cerveau, mais avec un risque moindre pour les spécialités macrocycliques dont fait partie GADOVIST,
- du caractère indispensable des produits de contraste dans l'imagerie diagnostique,
- de la transposabilité des performances diagnostiques de l'adulte à l'enfant à partir des données de pharmacocinétique (recommandations ICH E11<sup>6</sup>),
- de l'absence d'impact démontré sur la prise en charge des patients suite au diagnostic établi à partir de l'IRM réalisé avec GADOVIST,
- de l'absence d'impact démontré en termes de mortalité, morbidité ou sur la qualité de vie, chez l'enfant de 0 à 2 ans, GADOVIST contribue à répondre au besoin médical couvert au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium lorsque le diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

## 010.4 Programme d'études

Dans le cadre du PGR, une revue cumulative des cas de FNS de tous les produits de contraste à base de gadolinium sera transmise chaque année à l'EMA jusqu'à l'analyse finale d'une étude réalisée par l'EMA sur l'accumulation au long terme de gadolinium dans l'os.

## 011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Par rapport aux techniques d'imageries irradiantes, l'IRM est davantage recommandée dans le suivi des enfants pour éviter l'exposition répétée aux rayonnements ionisants et le risque de cancer associé<sup>3,4,5</sup>.

Qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte, les produits de contraste sont utilisés pour les mêmes objectifs : améliorer la visualisation des structures anatomiques ou vasculaires par une meilleure qualité de l'image obtenue par résonance magnétique. Les explorations utilisant ces produits sont réalisées selon le « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale »<sup>6</sup> qui précise la place des différents examens en fonction des pathologies.

Dans la mesure où tous les produits de contraste à base de gadolinium peuvent provoquer une rétention de gadolinium, il est conseillé aux professionnels de santé d'utiliser ces produits de contraste uniquement lorsque l'information diagnostique essentielle ne peut être obtenue par l'imagerie sans rehaussement de contraste. De plus, la dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant au diagnostic doit toujours être utilisée.

Plus spécifiquement dans le foie, les recommandations de la Société Européenne d'imagerie abdominale et digestive (ESGAR)<sup>13</sup> soulignent l'intérêt des produits de contraste pour l'obtention d'information vasculaire avec l'imagerie dynamique, d'information morphologique et de données fonctionnelle avec le rehaussement hépato-spécifique en phase tardive (phase tardive spécifique à MULTIHANCE).

### **Place de GADOVIST dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant de moins de 2 ans**

Lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire, l'IRM avec GADOVIST est un médicament de première intention au même titre que DOTAREM et PROHANCE dans leurs indications communes.

---

<sup>13</sup> Neri E, Bali MA et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. Eur Radiol 2016; 26:921-31.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 012.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de la maladie est défini en fonction des résultats de l'exploration IRM.
- ▶ Ce produit est à visée diagnostique. Il peut être utilisé pour améliorer le contraste en IRM pour augmenter la détection des anomalies structurales ou fonctionnelles.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans le rehaussement du contraste en IRM est important. GADOVIST est classé à faible risque de fibrose néphrogénique systémique et d'accumulation de gadolinium dans le cerveau.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques chez l'enfant moins de 2 ans, notamment DOTAREM et PROHANCE.
- ▶ GADOVIST entre dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention lorsqu'un diagnostic avec rehaussement de contraste est nécessaire.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie qui est définie en fonction des résultats de l'exploration,
- la prévalence et l'incidence qui dépendent de la maladie recherchée lors de l'examen IRM,
- le besoin médical couvert par les alternatives,
- la contribution de GADOVIST à répondre au besoin médical couvert, sans réponse supplémentaire en l'absence d'impact démontré sur la prise en charge des patients suite au diagnostic établi à partir de l'IRM réalisé avec GADOVIST et en l'absence d'impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie,
- l'impact sur l'organisation des soins similaire à celui des autres produits de contraste à base de gadolinium,

GADOVIST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GADOVIST est important dans l'extension des indications de l'AMM chez l'enfant de moins de 2 ans.**

### 012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Prenant en compte :**

- **les données de pharmacocinétique de GADOVIST chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans,**
- **le caractère indispensable de ce médicament pour le rehaussement de contraste de l'imagerie diagnostique,**
- **la classification de GADOVIST à risque faible de fibrose néphrogénique systémique et d'accumulation de gadolinium dans le cerveau,**
- **l'absence de données sur la qualité de vie,**

**la Commission considère que GADOVIST, comme DOTAREM et PROHANCE, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

### 012.3 Population cible

La population cible de l'extension d'indication de l'IRM avec GADOVIST est constituée de l'ensemble des patients âgés de 0 à 2 ans pour lesquels un diagnostic est nécessaire, et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

Etant donné que les indications de l'IRM avec rehaussement de contraste sont catégorisées par organe et par zone du corps et concernent le diagnostic dans de nombreuses maladies, il n'est pas possible d'avoir une estimation précise de la population cible concernée par l'IRM avec GADOVIST.

## **013** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension des indications de l'AMM chez l'enfant de moins de 2 ans et aux posologies de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.