

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Nach Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die PRAC-Empfehlung am 6. Juli 2017 bestätigt.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Hintergrund

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel (GdCAs) sind Komplexe aus paramagnetischem Gadolinium (III) mit unterschiedlichen Arten organischer Chelatbildnern. Sie werden bei der Magnetresonanztomografie (MRT) und Magnetresonanztomografie (MRA) zur Kontrastverstärkung angewendet. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel lassen sich nach ihrer Struktur in lineare (Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure, Gadoxetsäure, Gadoversetamid) und makrozyklische (Gadoteridol, Gadobutrol, Gadotersäure) sowie anhand der Gesamtladung des gebildeten Komplexes (ionisch oder nicht ionisch) unterteilen.

Bei einem früheren, 2010 abgeschlossenen Befassungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2010/83/EG gelangte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zu dem Schluss, dass die Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel mit dem Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) verbunden ist. Hierbei handelt es sich um ein schwerwiegendes, lebensbedrohliches Syndrom, bei dem es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Fibrose der Haut, Gelenke und inneren Organe kommt. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die verschiedenen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel mit einem unterschiedlich hohen NSF-Risiko verbunden sind, was zur Einteilung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in drei NSF-Risikogruppen (hohes Risiko, mittleres Risiko und geringes Risiko) führte.

Seit Abschluss des Befassungsverfahrens wurden mehrere tierexperimentelle Studien und Studien am Menschen veröffentlicht, die eine Gadoliniumretention in Geweben wie Leber, Nieren, Muskeln, Haut und Knochen nach Verabreichung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel belegen. Des Weiteren zeigen kürzlich erschienene Publikationen, dass sich Gadolinium auch im Gehirn anreichert.

Im Januar 2016 überprüfte der Beratende Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im Rahmen eines PSUSA-Verfahrens die komplette verfügbare Literatur und vorliegenden Daten im Zusammenhang mit der Gadoliniumablagerung im Hirngewebe und empfahl, aus der Produktinformation sämtlicher gadoliniumhaltiger Kontrastmittel die Angabe zu streichen, dass GdCAs die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Darüber hinaus wurden die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufgefordert, den Erkenntnissen Rechnung zu tragen und die Sicherheitsspezifikationen in den Risikomanagementplänen für diese Arzneimittel entsprechend zu aktualisieren. Allerdings war der PRAC der Auffassung, dass die Informationen bezüglich der Ablagerung im Gehirn und die sich daraus ergebenden klinischen Auswirkungen in dem entsprechenden Rahmen weiter erforscht werden müssten und daher eine Überprüfung auf EU-Ebene erforderlich sei.

Daher leitete die Europäische Kommission am 9. März 2016 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC berücksichtigte im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG sämtliche verfügbare Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel, die Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure, Gadoxetsäure, Gadoteridol, Gadobutrol, Gadotersäure und Gadoversetamid enthalten.

Nutzen

Der Nutzen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ist belegt. Aufgrund ihrer Fähigkeit, die MRT-Bildgebungsqualität im Vergleich zu nicht verstärkten MRT-Aufnahmen zu verbessern, unterstützen sie die diagnostische Aussagekraft der Aufnahmen beim Nachweis von Erkrankungen, bei der Prognose und im Patientenmanagement, um ein bestimmtes klinisches Outcome zu erzielen. Diese Kontrastverstärkung hat sich als bedeutsam für die Darstellung der anatomischen, physiologischen und funktionalen Merkmale zahlreicher unterschiedlicher Körperregionen und innerer Organe im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines breiten Spektrums von Erkrankungen, u. a. Krebserkrankungen, entzündlichen Erkrankungen und degenerativen Störungen, erwiesen.

Die zugelassenen Indikationen für gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind allgemeiner Art und beziehen sich auf die Bildgebung des gesamten Körpers, was sämtliche Organe einschließt. Ausgenommen hiervon sind GdCAs mit gezielten Indikationen im Zusammenhang mit spezifischen physikalisch-chemischen Eigenschaften, welche die Kontrastverstärkung spezieller Merkmale ermöglichen.

Bei der Leberbildgebung ermöglichen manche GdCAs eine phasenverschobene Bildgebung. Tatsächlich gibt es zwei Phasen, in denen die MRT-Leberbildgebung durch GdCAs verstärkt wird:

- die dynamische Phase, in der alle zugelassenen GdCAs eine Verstärkung der Leberbildgebung leisten können,
- die verschobene (hepatozytenspezifische) Phase, die sich auf eine selektive Aufnahme des GdCA durch funktionsfähige Leberzellen (Hepatozyten) stützt. Dies resultiert in einer verstärkten Darstellung des gesunden Leberparenchyms und verbessert gleichzeitig die Abgrenzung und den Nachweis von Läsionen wie Zysten und Leberzellkarzinomen.

Zwei lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel, Gadoxetsäure und Gadobensäure, werden nachweislich von Leberzellen aufgenommen. Als einzige leberspezifische Kontrastmittel erlauben sie eine Bildgebung sowohl in der dynamischen als auch in der hepatozytenspezifischen Phase. Dies stellt einen klinisch relevanten Nutzen dar, da die Substanzen eine Verstärkung der Leberbildgebung in der dynamischen Phase für stark vaskularisierte Leberläsionen sowie weiterhin die Detektion von Läsionen ermöglichen, die lediglich in der hepatozytenspezifischen Phase darstellbar sind.

Gadoxetsäure wird in hohem Maße in die Leber aufgenommen, in einer niedrigen Dosis (0,025 mmol/kg Körpergewicht) verabreicht und weist eine kurze Zeitdauer bis zum Erreichen der hepatozytenspezifischen Phase auf (20 Minuten). Sie besitzt nachweislich einen klinischen Nutzen für die Bildgebung der Leber. Daher geht man davon aus, dass Gadoxetsäure aufgrund einer durch die niedrige Dosierung minimierten Gadolinium-Exposition, der weitgehenden Leberaufnahme und der kurzen Zeitdauer bis zum Erreichen der hepatozytenspezifischen Phase einen zusätzlichen Nutzen für das Patientenmanagement bietet.

Gadobensäure besitzt ebenfalls nachweislich einen klinischen Nutzen in der Leber und wird – allerdings in geringerem Maße – in die Leber aufgenommen, erfordert eine hohe Dosierung (0,05 mmol/kg Körpergewicht) und ist mit einer längeren Zeitspanne bis zum Eintreten der hepatozytenspezifischen Phase (40 Minuten) verbunden.

Darüber hinaus sind zwei gadoliniumhaltige Kontrastmittel, Gadopentetsäure und Gadotersäure, als Darreichungsformen zur intraartikulären Anwendung für die Magnetresonanarthrografie zugelassen

und können spezifische Läsionen verstärken. Sie werden in niedrigen Konzentrationen verabreicht, die etwa 200 Mal niedriger liegen als bei der intravenösen Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Zudem ist das Risiko, dass Patienten viele Male wiederholt einer GdCA-Exposition ausgesetzt werden, bei der Indikation der MR-Arthrografie geringer als bei den Indikationen für die intravenöse Darreichungsform.

Risiken

Nicht klinische Daten

Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium

Die Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium wurde in nicht klinischen Studien nachgewiesen, mit Wirkungen wie Zellnekrose, Fibrose und Läsionen im Zusammenhang mit mineralischen Ablagerungen. In einer *In-vitro*-Studie an Rattenneuronen wurde eine durch oxidative Schädigungen vermittelte Gadolinium-induzierte Zytotoxizität berichtet. Des Weiteren wurden toxische Wirkungen im Zusammenhang mit GdCAs auch in anderen Organen wie z. B. Niere (mit nachfolgender NSF) und Haut (mit nachfolgenden Hautplaques) beobachtet. Man geht davon aus, dass diese auf Gadolinium zurückzuführen sind, das aus dem Chelat freigesetzt wird.

Ablagerung von Gadolinium im Hirngewebe

Derzeit gibt es in der Literatur eine Ansammlung von Nachweisen dafür, dass sich Gadolinium im Hirngewebe anreichert. Es liegen mehrere Veröffentlichungen über Versuchsmodelle an Ratten vor, die eine T1-gewichtete Signalverstärkung in den tiefen *Nuclei cerebelli* (DCN) – den entsprechenden Strukturen zum *Nucleus dentatus* (DN) beim Menschen – nach Verabreichung linearer Kontrastmittel belegen. Die Verstärkung nach Gabe von Gadobenat Dimeglumin (Multihance) oder Gadopentetat Dimeglumin (Magnevist) trat stärker stufenweise auf als unter Gadodiamid. Unter Gadoterat Meglumin (Dotarem) ließ sich eine solche Verstärkung nicht feststellen.

In weiteren Studien wurde versucht, die Gadoliniumretention im Hirngewebe zu charakterisieren und zu quantifizieren. In tierexperimentellen Studien an der Ratte fanden sich nach wiederholter Verabreichung linearer GdCAs Gadoliniumrückstände in mindestens drei charakteristischen Formen – lösliche kleine Moleküle (vermutlich intaktes GdCA), lösliche Makromoleküle und – zum größten Teil – eine nicht lösliche Form. Die löslichen Gd-Fractionen im Gehirn bei Tieren, die lineare Kontrastmittel erhielten, wiesen zu einem Teil Makromoleküle auf; im Gehirn von Tieren, die makrozyklische Kontrastmittel erhielten, wurden jedoch keine an Gadolinium gebundenen Makromoleküle nachgewiesen. Die größte im Hirngewebe von Ratten festgestellte Menge Gadolinium fand sich im Zusammenhang mit Gadodiamid, gefolgt von Gadobenat und Gadopentetat.

Eine Studie an Ratten bestätigte außerdem den Befund, dass die dosisabhängige Gadoliniumkonzentration im Hirngewebe linearer Kontrastmittel aller Wahrscheinlichkeit nach eher mit der kumulativen Dosis in Zusammenhang steht als mit einer hohen Einzeldosis oder einem Dosierungsregime mit mehreren niedrigen Dosen.

Daten aus nicht klinischen elektronenmikroskopischen (EM) Untersuchungen von Hirngewebe liefern ebenfalls Belege für filamentöse elektronendichte Gd-Ablagerungen in den Regionen, in denen nach Gabe von Gadodiamid eine T1-Hyperintensität beobachtet wurde.

Nicht klinische Belege zeigen für lineare GdCAs außerdem eine potenzielle Gadoliniumfreisetzung aus dem Chelat-Liganden im Gehirn; diese potenzielle Freisetzung aus dem Chelat-Liganden lässt sich bei makrozyklischen GdCAs nicht beobachten. Man geht davon aus, dass an Makromoleküle gebundenes

Gadolinium eine höhere Relaxivität besitzt und bereits in niedriger Konzentration in der Lage wäre, ein T1-gewichtetes Signal zu generieren.

Die exakten molekularen Formen von löslichem, an Makromoleküle gebundenem Gd sind unbekannt, man geht jedoch davon aus, dass die Makromoleküle an ein dechelatiertes Gd^{3+} -Ion gebunden sind.

Das erhöhte Potenzial zur Gadoliniumfreisetzung im Gehirn ist bei den linearen Kontrastmitteln zu erwarten, da diese aufgrund ihrer niedrigeren kinetischen und thermodynamischen Stabilität eher dazu neigen, Gadolinium ins angrenzende Gewebe frei zusetzen. Es ist realistischerweise davon auszugehen, dass Gadolinium – ähnlich wie im Gehirn von Nagern beobachtet – die Bindung an lineare GdCAs aufgeben und an Makromoleküle im menschlichen Gehirn binden kann.

Dauer der Gadoliniumretention im Gehirn

Bei den in nicht klinischen Studien beurteilten linearen Kontrastmitteln persistiert die T1-Signalintensität in den DCN nachweislich mindestens ein Jahr bei unverminderter Intensität. In Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung für Gadodiamid wurden die absoluten Talspiegel von Gadolinium im Gehirn eine Woche nach der Gabe beobachtet. Die Konzentrationen waren auch nach 20 Wochen weiterhin niedrig, und in Woche 50 wurde keine weitere Absenkung festgestellt. Dies legt eine mögliche langfristige Gadoliniumretention im Hirngewebe ohne Nachweis eines Abbaus bis zu einem Jahr nahe. Die Gd-Konzentration blieb auch nach der letzten Gabe anderer linearer Kontrastmittel wie Gadopentetsäure und Gadobensäure nach demselben Zeitraum unverändert.

Bei makrozyklischen Kontrastmitteln wurde lediglich ein vorübergehender Anstieg der T1-Signalintensität und der Gadoliniumkonzentration (gemessen mittels ICP-MS¹, somit ohne Unterscheidung der molekularen Formen von Gd) beobachtet. Eine weitere Studie ergab, dass die Gd-Konzentrationen im Gehirn nach Verabreichung von Gadotersäure, einem makrozyklischen Kontrastmittel, nach einem Jahr um mehr als das 30-Fache niedriger sind als im Falle von Gadodiamid (linear).

Eine weitere Studie ergab, dass eine Verabreichung der linearen GdCAs Gadodiamid und Gadobensäure unmittelbar in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) bei Ratten zu einer erhöhten Signalintensität in den tiefen *Nuclei cerebelli* (DCN) bis zu 5 Wochen nach der Gabe führt. Für das makrozyklische Kontrastmittel Gadobutrol war nach diesem Zeitraum keine Hyperintensität festzustellen.

Die Daten zeigen also eine Ablagerung und Retention linearer Kontrastmittel im Hirngewebe sowie deren Persistieren über bis zu einem Jahr oder länger. Die Daten scheinen nahe zu legen, dass sich makrozyklische Kontrastmittel ebenfalls im Gehirn ablagern, zeigen jedoch lediglich einen temporären Anstieg der Gd-Konzentration und einen frühen Auswascheffekt.

Klinische Daten

Anreicherung im Gehirn

In zahlreichen Studien am Menschen wurde nach vorheriger Anwendung linearer GdCAs eine Signalverstärkung des *Nucleus dentatus* (DN) und des *Globus pallidus* (GP, Pallidum) beobachtet. Eine Reihe von Untersuchungen zeigt eine Korrelation zwischen der Anzahl der Expositionen gegenüber linearen GdCAs und der veränderten Signalintensität. Diese Relation stützt weiter die Bewertung der MRT-Studien als Nachweis dafür, dass die Anreicherung von Gadolinium im Gehirn in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln steht.

¹ ICP-MS: Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

Die T1-Signalverstärkung wurde in mehreren nicht klinischen sowie in klinischen Studien dokumentiert und belegt, dass die Daten für Maus, Ratte und den Menschen konsistent sind. Dies bestätigt die Verlässlichkeit der Ergebnisse bezüglich der Signalintensität.

Neuere MRT-Studien belegen einen Anstieg der Signalintensität im Gehirn im Zusammenhang mit makrozyklischen GdCAs, was darauf schließen lässt, dass auch diese Kontrastmittel zu Gadoliniumablagerungen im Hirngewebe führen. Allerdings weisen diese Untersuchungen erhebliche Einschränkungen auf (z. B. konnte eine Exposition gegenüber linearen GdCA vor Studienbeginn nicht ausgeschlossen werden) und weisen daher keinen kausalen Zusammenhang mit makrozyklischen Kontrastmitteln nach.

Daten aus *Post-mortem*-Gewebebeobachtungen zeigen, dass die höchste Gadoliniumkonzentration im Gehirn bei Patienten beobachtet wurde, die mehrmals Gadodiamid erhalten hatten. Dies legt nahe, dass die Anzahl der Verabreichungen Einfluss auf die Gadoliniumablagerung hat. In der Studie wurde weiterhin festgestellt, dass Veränderungen in der Signalintensität eng mit der mittels ICP-MS nachgewiesenen Gadoliniummenge korrelierten.

Die klinischen Langzeitfolgen einer solchen Gadoliniumretention sind derzeit nicht bekannt. Auch wenn bislang nicht nachgewiesen ist, dass eine Gadoliniumablagerung im Gehirn neurologische Nebenwirkungen verursacht, sind die Langzeitdaten zur Sicherheit begrenzt. Gesundheitsschädliche Wirkungen und potenzielle Wechselwirkungen mit Krankheitsprozessen sind in Anbetracht der Stabilitätsdaten, die auf eine Dechelatierung linearer Kontrastmittel *in vivo* hindeuten, und der bekannten Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium anzunehmen. Aufgrund der Kenntnisse über die Funktion der betroffenen Hirnregionen (u. a. DN und GP) lässt sich sagen, dass diese Effekte u. a. auf feinmotorische Fähigkeiten wirken oder kognitive Störungen verursachen würden, insbesondere bei Patienten mit bestehender neurologischer Erkrankung, wobei Krankheitsereignisse maskiert werden könnten. Diese Effekte könnten verzögert auftreten und subtiler Art sein.

Darüber hinaus bestehen Bedenken dahingehend, dass eine Gadoliniumablagerung bereits bestehende entzündliche Erkrankungen verschlimmern könnte, da eine Anreicherung in entzündlichen Läsionen beobachtet wurde. Dies wurde im Rahmen einer Ad-hoc-Sitzung einer Expertengruppe mit klinischen Sachverständigen erörtert. In der Diskussion bestätigte sich ein möglicher, jedoch bislang nicht nachgewiesener Zusammenhang. Laut den Experten ist außerdem davon auszugehen, dass mit einer Gadoliniumretention im Gehirn unerwünschte klinische Folgen assoziiert sein könnten.

Des Weiteren bestehen Bedenken, dass Gadoliniumablagerungen in einigen Geweben, insbesondere Knochengewebe, zu einem späteren Zeitpunkt freigesetzt werden könnten, etwa bei einem Verlust der Knochendichte im Alter oder während der Schwangerschaft/Stillzeit, wodurch es bei den Patientinnen und Patienten zu einer weiteren systemischen Verteilung von Gadolinium kommen würde.

Auswirkung von Nierenfunktionsstörungen

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden im Wesentlichen renal ausgeschieden, und eine verlängerte Eliminationszeit aufgrund einer stark eingeschränkten Nierenfunktion könnte theoretisch das Potenzial für eine Anreicherung in Hirngewebe erhöhen.

Die vorliegenden Humandaten stützen die Schlussfolgerung, dass eine Nierenfunktionsstörung das Ausmaß der Anreicherung im Hirngewebe und die Signalhyperintensität sehr wohl verstärkt, auch wenn eine Nierenfunktionsstörung keine unabdingbare Voraussetzung für eine verstärkte Signalhyperintensität im Gehirn ist.

Darüber hinaus ist bekannt, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die Gd-Langzeitretention bei der Ratte im Einklang mit der Neigung von GdCAs zur Gd-Freisetzung *in vivo* erhöht. Eine wiederholte

Verabreichung von Gadodiamid an niereninsuffiziente Ratten war im Vergleich zu Kontrolltieren mit normaler Nierenfunktion mit einem Anstieg des T1-Hypersignals in den tiefen Kleinhirnkernen (DCN) assoziiert.

Daher kann geschlussfolgert werden, dass eine Nierenfunktionsstörung zwar keine Voraussetzung für eine Gd-Ablagerung darstellt, die Menge des im Hirngewebe eingelagerten Gadoliniums jedoch erhöhen kann.

Sonstige Sicherheitsaspekte

Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Die Freisetzung von Gadolinium bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann zu einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) führen, einem schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Syndrom mit Fibrosierung der Haut, Gelenke und inneren Organe. Sämtliche gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden zu einem gewissen Teil renal eliminiert, der zwischen 50 % bei Gadoxetsäure und 100 % bei den meisten anderen Substanzen der Klasse schwankt. Die Elimination von GdCAs ist daher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert. Eine verlängerte Eliminationszeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und die Freisetzung von Gadolinium aus GdCAs sind die Hauptfaktoren, die zur Entwicklung einer NSF beitragen.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurden nach ihrem NSF-Risiko in Risikokategorien eingeteilt. Zudem wurden bei Substanzen mit höherem NSF-Risiko für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Warnhinweise sowie Anwendungsbeschränkungen in die Produktinformation aufgenommen, u. a. eine Gegenanzeige für Kontrastmittel mit hohem NSF-Risiko bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder akuter Nierenschädigung sowie eine Umstellung auf Kontrastmittel mit niedrigerem Risiko.

Lineare GdCAs sind mit einem signifikanten Risiko für NSF assoziiert. Ausgehend von den Jahresberichten über Spontanmeldungen scheinen die umgesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung Wirkung zu zeigen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit oder anaphylaktoide Reaktionen auf GdCAs können sich in einem breiten Spektrum klinischer Symptome manifestieren. Zahlreiche von diesen sind häufige, aber typischerweise nicht schwerwiegende Reaktionen wie Ausschlag, Urtikaria und Rötung. Die Gesamtrate der Überempfindlichkeitsreaktionen auf GdCAs ist gering und wird in Studien zur Untersuchung der Raten von Überempfindlichkeitsreaktionen mit ca. 0,01 % bis 0,001 % angegeben. Die überwiegende Mehrzahl dieser Reaktionen ist nicht schwerwiegend; bei einem sehr niedrigen Anteil der Patienten treten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Es gibt keine stichhaltigen Nachweise für einen effektiven Unterschied zwischen den GdCAs bezüglich der Rate an Überempfindlichkeitsreaktionen oder anderen akuten Reaktionen oder für einen Unterschied bezüglich der Rate von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang innerhalb der Klasse.

Gadolinium-assoziierte Plaques

Gadolinium-assoziierte Plaques mit sklerotischen Körpern wurden bei histologischen Untersuchungen für einige gadoliniumhaltige Kontrastmittel bei Patienten berichtet, die keine anderweitigen Symptome oder Anzeichen einer nephrogenen systemischen Fibrose aufwiesen.

Machbarkeit klinischer Studien

Der PRAC erwog die Durchführung potenzieller klinischer Studien, um den schwerwiegenden Bedenken anzunehmender neurologischer Wirkungen umfassend nachzugehen. Derartige Studien werden jedoch aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation, die sich einer MRT unterzieht, als wahrscheinlich nicht durchführbar erachtet.

Klinische Beobachtungsstudien wären mit Einschränkungen verbunden, da unerwünschte kognitive oder motorische neurologische Outcomes möglicherweise nicht mit Standardverfahren erfasst bzw. nicht routinemäßig gemessen würden und die Messverfahren möglicherweise weder zuverlässig noch valide wären.

Interventionelle klinische Studien zum Vergleich der verschiedenen Kontrastmittel könnten als unethisch eingestuft werden.

Eine zukünftige klinische Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von GdCAs bei Patienten würde eine große Zahl von Patienten erfordern. Nur ein solches Design würde eine ausreichende Power für die Detektion geringfügiger Nebenwirkungen auf die Kognition (kognitive Störungen) oder körperliche Fertigkeiten (feinmotorische Fähigkeiten) gewährleisten. Derartige Studien zur Langzeitsicherheit sind jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach innerhalb eines überschaubaren Zeitraums nicht durchführbar.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Um das Risiko einer Gadoliniumanreicherung im Gehirn und die damit verbundenen potenziellen Schädigungen im Zusammenhang mit linearen GdCAs zu minimieren, prüfte der PRAC mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung wie Warnhinweise in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Gegenanzeigen und weitere zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung.

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten ließ sich keine spezifische Patientengruppe ermitteln, bei der es nicht zu einer Gadoliniumretention im Gehirn kommen würde, da sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Gadoliniumanreicherung im Hirngewebe zu erwarten ist. Ferner sah sich der PRAC nicht in der Lage, einen sicheren Schwellenwert für eine Gadoliniumexposition und Gadoliniumretention im Gehirn festzulegen oder einen Zeitraum zu definieren, innerhalb dessen sich eine potenzielle Nebenwirkung manifestieren müsste.

Aus diesem Grunde war der PRAC der Auffassung, dass eine Anwendungsbeschränkung linearer GdCAs auf bestimmte Indikationen oder bestimmte Patientengruppen nicht gerechtfertigt wäre, da die Patienten immer noch dem Risiko einer Gadoliniumablagerung im Gehirn ausgesetzt wären und dass Maßnahmen zur Risikominimierung wie Warnhinweise in der SmPC oder andere Gegenanzeigen die Exposition gegenüber linearen GdCAs nicht einschränken würden, da kein sicherer Schwellenwert für eine Gadoliniumablagerung im Gehirn festgelegt worden sei.

Weiterhin erwog der PRAC eine Begrenzung der Anzahl von Gaben für Patienten und gelangte zu dem Schluss, dass eine Limitierung der Dosisanzahl praktische Schwierigkeiten mit sich brächte, da es nicht möglich sei zu überprüfen, welches Kontrastmittel Patienten in der Vergangenheit erhalten hätten. Außerdem sei es nicht möglich, eine wirksame Begrenzung der Anzahl der Kontrastmitteldosen über die gesamte Lebensdauer eines Patienten zu gewährleisten.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Intravenöse lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel (GdCAs)

In Anbetracht (a) der Belege, die darauf schließen lassen, dass Gadolinium aus den Molekülen der Chelat-Liganden linearer GdCAs aufgrund der geringen kinetischen und thermodynamischen Stabilität freigesetzt wird, (b) der bekannten Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium, (c) der Daten, welche die Fähigkeit linearer GdCAs zur Verteilung und Anreicherung im Hirngewebe stützen, (d) des Umstands, dass sich lineare Kontrastmittel ablagern und über ein Jahr oder länger im Gehirn persistieren und (e) der Ablagerung in anderen Geweben mit den damit zusammen hängenden Schädigungen gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass hinsichtlich möglicher neurologischer Schädigungen im Zusammenhang mit der Ablagerung von Gadolinium im Gehirn begründete und schwerwiegende Bedenken bestehen. In Anbetracht der betroffenen Hirnregionen (u. a. DN und GP) würden potenzielle neurologische Effekte u. a. auf feinmotorische Fähigkeiten wirken oder kognitive Störungen verursachen, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender neurologischer Erkrankung, wobei Krankheitsereignisse maskiert werden könnten.

Um die schwerwiegenden Bedenken hinsichtlich der potenziellen neurologischen Wirkungen auszuräumen, prüfte der PRAC die Durchführbarkeit klinischer Studien zur Sicherheit (Beobachtungs- und interventionelle Studien), und gelangte zu dem Schluss, dass diese innerhalb eines überschaubaren Zeitraums nicht durchführbar wären.

Da sich keine spezifische Patientengruppe mit einem niedrigeren Risiko für die Ablagerung im Gehirn oder ein sicherer Schwellenwert für eine Retention im Gehirn ermitteln ließen, wurde die Beschränkung der Anwendung linearer GdCAs auf bestimmte Indikationen oder bestimmte Patientengruppen als nicht zweckdienlich erachtet. Auch die Begrenzung der Anzahl der Gaben über die Lebenszeit eines Patienten wirft praktische Probleme auf und wäre daher nicht effektiv.

Unter Berücksichtigung der schwerwiegenden Bedenken hinsichtlich potenzieller neurologischer Schädigungen, der Ablagerung in anderen Geweben und der damit verbundenen potenziellen Risiken sowie der bereits identifizierten Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung linearer GdCAs (u. a. des erheblichen Risikos für NSF und Gadolinium-assoziierte Plaques) war der PRAC daher der Auffassung, dass der Nutzen bezüglich der Verstärkung von MRT-Aufnahmen gegenüber den bekannten und potenziellen Risiken dieser Kontrastmittel nicht überwiegt.

Des Weiteren befasste sich der PRAC mit den beiden linearen GdCAs Gadoxetsäure und Gadobensäure in Bezug auf die Indikation der Leberbildgebung. Diese Substanzen werden von Hepatozyten aufgenommen und ermöglichen zusätzlich zur Bildgebung in der dynamischen Phase auch eine Bildgebung in der hepatozytenspezifischen Phase bei stark vaskularisierten Leberläsionen und zum Nachweis von Läsionen, die nur in der hepatozytenspezifischen Phase darstellbar sind.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen für Gadobensäure keine Unterschiede bezüglich Relaxivität, Bildqualität und technischer Leistung. Gadobensäure wird in der Leber aufgenommen. In Anbetracht des Ausmaßes der Aufnahme in der Leber, der erforderlichen hohen Dosis (0,05 mmol/kg Körpergewicht) und der langen Dauer bis zum Erreichen der hepatozytenspezifischen Phase (40 Minuten) gelangte der PRAC jedoch zu der Auffassung, dass der Nutzen von Gadobensäurehaltigen Kontrastmitteln in allen zugelassenen Indikationen einschließlich Leberbildgebung gegenüber den mit der Anwendung der Substanz verbundenen potenziellen und festgestellten Risiken nicht überwiegt.

In Bezug auf das lineare Kontrastmittel Gadoxetsäure, dessen klinischer Nutzen in der Leberbildgebung nachgewiesen ist, war der PRAC in Anbetracht der umfangreichen Leberaufnahme, der niedrigen Dosierung (0,025 mmol/kg Körpergewicht) und der kurzen Dauer bis zur Bildgebung in der

hepatozytenspezifischen Phase (20 Minuten) der Auffassung, dass die Substanz bei minimierter Gadoliniumexposition aufgrund der niedrigen Dosis und der kurzen Zeitspanne bis zum Erreichen der hepatozytenspezifischen Phase einen zusätzlichen Nutzen für das Patientenmanagement bietet. Der Nutzen von Gadoxetsäure überwiegt somit gegenüber den Risiken.

Makrozyklische gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Makrozyklische GdCAs besitzen ein sehr niedriges Potenzial für eine Gadoliniumretention in Geweben, sind äußerst stabil und sind mit einem geringen Dechelatisierungsrisiko verbunden. Auch wenn bei diesen Substanzen kurzfristig eine Anreicherung im Sinne eines Anstiegs der T1-gewichteten Signalintensität und der im Gehirn gemessenen Menge Gadolinium (wahrscheinlich in Form des intakten GdCA-Moleküls) festgestellt werden konnte, wurde ein langfristiges Persistieren im Gehirn nicht beobachtet. Für diese Kontrastmittel gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass sich das Risiko durch eine Beschränkung der Anwendung in der niedrigsten Dosis, die eine ausreichende Verstärkung für diagnostische Zwecke bietet, und durch entsprechende Warnhinweise in der Produktinformation beherrschen lässt, um das Potenzial für eine Gadoliniumablagerung im Gehirn sowie in anderen Organen und Geweben zu minimieren.

Darüber hinaus sind makrozyklische Kontrastmittel mit einem niedrigen NSF-Risiko verbunden.

In Anbetracht der oben aufgeführten Aspekte gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Vorteile makrozyklischer Kontrastmittel gegenüber ihren Risiken überwiegen.

Intraartikuläre gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Intraartikuläre Substanzen, die Gadopentetsäure und Gadotersäure enthalten, werden in sehr niedriger Dosierung verabreicht und sind mit einem geringen Risiko für eine Anreicherung im Gewebe verbunden. Ferner ist eine wiederholte Anwendung dieser Kontrastmittel höchst unwahrscheinlich. Daher gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass die Vorteile dieser Substanzen gegenüber ihren Risiken überwiegen.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der PRAC-Empfehlungen bei der PRAC-Sitzung im März 2017 äußerten zwei Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Bracco und GE Healthcare) ihr Nichteinverständnis mit der ursprünglichen PRAC-Empfehlung.

Der PRAC bekräftigte, dass er die von den Zulassungsinhabern im Kontext des ursprünglichen Befassungsverfahrens eingereichten Daten in ihrer Gesamtheit berücksichtigt habe. Dessen ungeachtet und in Anbetracht der von den Zulassungsinhabern vorgelegten ausführlichen Begründungen führte der PRAC im Rahmen des Überprüfungsverfahrens eine erneute Bewertung der verfügbaren Daten durch.

Schlussfolgerungen des PRAC in Bezug auf die Begründung für die Überprüfung

Der PRAC befasste sich im Rahmen des Überprüfungsverfahrens mit den von den Zulassungsinhabern vorgelegten ausführlichen Begründungen und den diesen Begründungen zugrunde liegenden wissenschaftlichen Daten.

Anreicherung von Gadolinium im Gehirn

In Bezug auf die Angabe, dass im Körper praktisch kein Gadolinium aus Gadodiamid freigesetzt werde, stellte der PRAC fest, dass sich Gadolinium in menschlichem Serum bei 37 °C *in vitro* rasch von seinem Chelatbildner abspaltet (Frenzel et al. 2008). Nach Auffassung des PRAC ist es höchst

unwahrscheinlich, dass die Freisetzung von Gadolinium aus Gadodiamid *in vivo* langsamer vonstatten geht als *in vitro*. Eine höhere Stabilität *in vivo* als *in vitro* würde das Auftreten stabilisierender Substanzen *in vivo* erfordern; von dem Zulassungsinhaber wurden jedoch keine eindeutigen Nachweise vorgelegt, die eine erhöhte Stabilität des Gd-Komplexes im Körper bestätigen.

Zahlreiche Präparate insbesondere der linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel enthalten einen Überschuss freier Chelatbildner, um freigesetztes Gadolinium zügig zu binden. Dies weist eindeutig darauf hin, dass es sich bei der potenziellen Dechelatierung im Körper um ein anerkanntes Phänomen handelt. Im Körper kann es zur spontanen Gd-Freisetzung von dessen Chelatbildner, zu einer Konkurrenzreaktion von Gd mit anderen Metallen (z. B. in metallreichen Hirnregionen) sowie zu Konkurrenzreaktionen des Chelatbildners mit anderen Chelatoren (z. B. Makromolekülen) kommen. Insbesondere Zink, Kupfer und Eisen (Frenzel et al., 2008) werden als konkurrierende Metalle beschrieben, die Gd freisetzen können; Glykosaminoglykane wie Heparin können an Gadolinium binden und es somit seinem pharmakologischen Chelatbildner entziehen. Diese Effekte lassen sich *in vitro* nachahmen und tragen zur Verminderung der Stabilität des GdCA-Komplexes *in vivo* bei.

In Bezug auf die Validität einer *Ex-vivo*-Verteilungsstudie von Frenzel et al. (2017) räumte der PRAC ein, dass die Untersuchung nicht zur Klärung der Frage beitrage, in welcher Form genau gadoliniumhaltige Kontrastmittel im Körper gespeichert werden. Nach Auffassung des PRAC bestätigt die Studie jedoch in Übereinstimmung mit anderen Studien, dass lineare Chelatbildner die gespeicherte Gadoliniummenge erhöhen und dass hinsichtlich der Bindung an nicht lösliche Makromoleküle ein Unterschied zwischen linearen und makrozyklischen Chelatbildnern bestehe. Somit zeigen verschiedene Untersuchungen (u. a. Port et al. 2009, Sieber et al. 2008) eine eher schwache Bindung linearer Chelatbildner, was eine vollständige Stabilität des Komplexes *in vivo* unwahrscheinlich macht.

In Bezug auf die Angabe des Zulassungsinhabers, lineare GdCAs führten zu keiner ausgeprägteren Gd-Retention und würden im Vergleich zu makrozyklischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln nicht langsamer aus den Hirngeweben freigesetzt, weist die Studie von McDonald et al. (2017), die eine T1-Hyperintensität im lateralen *Nucleus dentatus* der Ratte eine Woche nach Verabreichung makrozyklischer Kontrastmittel (Gadovist und Prohance) bestätigt, nach Auffassung des PRAC verschiedene Mängel auf:

- In einer Hirnregion, die McDonald et al. als Sitz des *Nucleus dentatus* (DN) vermuteten, ließ sich lediglich ein schwaches Signal detektieren. Diese Zuweisung ist jedoch bei Betrachtung der dargestellten Abbildungen nicht überzeugend.
- Form und Größe des T1-Signals weichen deutlich von der in zwei anderen aktuellen Publikationen (Jost et al., 2016, und Robert et al., 2015) berichteten Signalform ab, und es ist nicht eindeutig, ob der Bereich des verstärkten Signals tatsächlich dem DN oder anderen Regionen im Gehirn entspricht.
- Die Gd-Retention wurde recht früh (eine Woche) nach Absetzen der Behandlung untersucht, so dass das detektierte Gd u. U. nicht in der Form vorlag, in der es langfristig eingelagert wird. Smith et al. 2017 beschreiben, dass die gespeicherte Gd-Menge auch nach einer Woche weiterhin abnimmt. Es scheint also offensichtlich einen vorübergehend gespeicherten Pool zu geben, der sich von dem langfristig persistierenden Material unterscheidet.
- Die recht hohe und insbesondere hoch variable Gd-Gewebekonzentration bei Kontrolltieren, die Kochsalzlösung erhielten. Alle Tiere sollten Wasser derselben Herkunft erhalten haben.
- Des Weiteren wurden nach GdCA-Verabreichung mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) in verschiedenen Geweben elektronendichte Ablagerungen nachgewiesen, die als Gd-Ablagerungen eingestuft wurden. Es ist nicht eindeutig geklärt, wie zuverlässig die Methode der Gd-Quantifizierung in Gewebe war.

- Hohe Gd-Konzentrationen mit hoher interindividueller Schwankungsbreite wurden bei mit Kochsalzlösung behandelten Kontrollen festgestellt. Die Autoren konnten hierfür keine nachvollziehbare Erklärung liefern. Es wird darauf hingewiesen, dass McDonald et al. (2017) sehr geringe Gd-Ablagerungen berichten. Sie beschreiben allerdings elektronendichte Knötchen im TEM-Gewebebefund von mit ProHance behandelten Tieren, die man zunächst als Gd-Ablagerungen einstufte – offenbar, weil sie diesen im Erscheinungsbild ähnelten. Weiterführende Analysen ergaben jedoch, dass diese kein Gd enthielten, so dass eine niedrige Gd-Gewebekonzentration vermutet wurde. Es wurde nicht hinterfragt, um was es sich ansonsten bei den elektronendichten Strukturen handeln könnte. Darüber hinaus war die Standardabweichung der Gd-Werte im Gehirn für Gadovist außerordentlich hoch. Diese Beobachtungen lassen die Möglichkeit offen, dass die zum Gd-Nachweis angewendete Methode unter bestimmten Umständen unzuverlässig ist.

In Anbetracht dieser Unwägbarkeiten ist es unmöglich, Schlussfolgerungen bezüglich eines unterschiedlichen oder vergleichbaren Verhaltens der von McDonald et al. untersuchten verschiedenen Kontrastmittel zu ziehen.

Der PRAC stellte außerdem fest, dass in der Studie von McDonald et al. hohe GdCA-Dosen (20 x 2,5 mmol) bei einer vergleichsweise kurzen Studiendauer untersucht wurden (beispielsweise betrug die von Frenzel et al. 2017 untersuchte Gesamtdosis die Hälfte derjenigen von McDonald et al. [10 x 2,5 mmol], während die letzte Gewebeprobe bei Frenzel et al. 2017 nach insgesamt 24 Tagen und bei McDonald 2017 nach 7 Tagen erfolgte.)

Daher war der PRAC der Auffassung, dass die Studie von McDonald zu keiner Änderung seiner früheren Schlussfolgerungen führt und weist darauf hin, dass sich die Ad-hoc-Expertengruppe bei ihrer Sitzung am 19. Juni dieser Auffassung anschloss.

Darüber hinaus wurden in nicht klinischen und klinischen Studien mittels Massenspektrometrie niedrige Konzentrationen gadoliniumhaltiger linearer sowie makrozyklischer Kontrastmittel nachgewiesen. In nicht klinischen Studien (Robert et al. 2016; Lohrke et al. 2015; Lohrke et al. 2016; Kartamihardja et al. 2016a; Kartamihardja et al. 2016b; Smith et al. 2017; Rasschaert et al. 2016; unveröffentlichte Studien der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) waren die Konzentrationen linearer Kontrastmittel typischerweise ca. 10-mal höher.

Die Daten der klinischen *Post-mortem*-Studien sind heterogen, was einen Vergleich der Konzentrationen schwierig macht. Allerdings sollten diese Daten im Kontext der nicht klinischen Studien betrachtet werden, die nach Exposition gegenüber linearen GdCAs höhere Gadoliniumkonzentrationen im Hirngewebe ergeben haben als nach Exposition gegenüber makrozyklischen GdCAs. Nicht klinische Belege zeigen außerdem für lineare, nicht aber für makrozyklische, GdCAs eine potenzielle Gadoliniumfreisetzung aus dem Chelat-Liganden im Gehirn (Frenzel et al. 2017).

Nach aktuellem Erkenntnisstand über Gadoliniumablagerungen im Gehirn werden lineare Kontrastmittel im Hirngewebe in höheren Konzentrationen nachgewiesen als makrozyklische Kontrastmittel und scheinen dort in einer Form gespeichert zu werden, die keine frühe Auswaschung erlaubt. Insbesondere die linearen Verbindungen persistieren daher im Gehirn. Das klinische Ergebnis (z. B. Radbruch et al.), dass makrozyklische Kontrastmittel keine T1-Hyperintensität im Gehirn verursachen, wurde von anderen Gruppen ebenfalls erzielt und kann daher als gesichert betrachtet werden.

Insgesamt gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass keine neuen Argumente vorliegen, die seine frühere Einschätzungen in Bezug auf die Dechelatierung von Gd und damit darauf, dass die geringe Stabilität linearer GdCA-Verbindungen im Hinblick auf dessen Gewebedisposition eine zentrale Rolle spielt, überzeugend infrage stellen.

Toxizität der Gd-Anreicherung im Gehirn

Die Toxizität von GdCAs wird hauptsächlich auf die Abspaltung von Gd von den Chelatkomplexen zurückgeführt. Man geht davon aus, dass diese Abspaltung mit einer unterschiedlichen Stabilität der Komplexe bei den verschiedenen Arten von GdCAs zusammenhängt (Spencer et al. 1997). Lanthanid-Ionen wie Gadolinium können sich aufgrund ihrer Konkurrenz mit Ca^{2+} im Rahmen zellulärer und biochemischer Prozessen an Ca^{2+} -bindende Enzyme anlagern und die Kalziumkanäle stören, was unerwünschte biologische Wirkungen verursachen kann (Sherry et al. 2009).

In nicht klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass nicht chelatiertes Gadolinium in Form von Gadoliniumchlorid toxisch ist. Wirkungen sind u. a. Zellnekrose, Fibrose und Läsionen bedingt durch mineralische Ablagerungen (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997). In einer *In-vitro*-Studie an Rattenneuronen wurde eine durch oxidative Schädigungen bedingte Gadolinium-induzierte Zytotoxizität berichtet (Xia et al. 2011).

In Anbetracht der vorliegenden Beobachtungsdaten, die bislang kein Risiko im Zusammenhang mit einer Gadoliniumanreicherung im Gehirn bestätigen, gelangte der PRAC zu folgenden Auffassungen:

- Die Bedeutung der Studie von Welk et al. (2016) ist begrenzt, und die Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse nicht auf einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber GdCAs und der Entwicklung eines Parkinsonismus hinweisen, ist verfrüht. Allerdings zeigt sie die Komplexität und die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem Ziel, potenzielle neurologische Wirkungen zu untersuchen.
- Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie *Mayo Clinic Study of Ageing* (MCSA, McDonald et al. 2017, Manuskript in Vorbereitung) ist aufgrund kleiner Stichprobengrößen, einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit in Bezug auf mögliche Langzeitwirkungen, der fehlenden Diskussion über die Sensitivität der vorgesehenen Endpunkte für den Nachweis potenzieller Nebenwirkungen sowie unvollständiger und nicht ausreichend detaillierter Angaben über statistische Methoden und ihre Robustheit beschränkt. Außerdem sind sie insgesamt zu begrenzt, um die Bedenken bezüglich der sicheren Anwendung von GdCAs auszuräumen.

In Anbetracht der oben genannten Punkte sowie der Behauptung bezüglich des Fehlens klinischer Nachweise für eine Neurotoxizität von Gadoliniumablagerungen gelangte der PRAC zu folgender Auffassung: Auch wenn die klinischen Auswirkungen einer Gadoliniumretention im Gehirn derzeit nicht bekannt sind bzw. unklar bleiben, können fehlende oder begrenzte Daten aus Fallberichten nicht als Belege dafür herangezogen werden, dass keine derartige Toxizität auftritt.

Die Hirnregionen mit dem höchsten Potenzial für eine Gd-Anreicherung sind *Nucleus dentatus* und *Globus pallidus*. Diese Bereiche sind an der Steuerung willkürlicher und unwillkürlicher Bewegungen beteiligt; unerwünschte Ereignisse könnten möglicherweise Ereignisse wie beispielsweise u. a. Ataxie, Tremor und andere motorische Störungen sein. Die Nebenwirkungen können verzögert auftreten, subtiler Art sein und u. a. auf feinmotorische Fähigkeiten wirken oder kognitive Störungen verursachen, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender neurologischer Erkrankung.

Organspezifische Indikation für Omniscan

In Anbetracht der Angabe in Bezug auf die kardiologische Indikation von Omniscan unterstrich der PRAC, dass das Hauptziel bei der Bildgebung der Herzperfusion in der Detektion einer Myokardischämie bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit oder Kardiomyopathie bestehe. Die Perfusionsbildgebung mittels MRT erfolgt in der Regel sowohl in Ruhe als auch unter pharmakologischer Belastung (z. B. mittels Adenosin oder Dipyridamol) und mit Hilfe eines dynamischen Bildgebungsverfahrens, bei dem die Signalintensität im Myokard während der Passage

des Kontrastmittelbolus beurteilt wird. Die kardiologische MRT einschließlich Perfusionsbildgebung und der Bildgebung mit verzögerter Kontrastverstärkung liefert bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen wichtige Informationen in Bezug auf vitales Gewebe, die für die diagnostische Abklärung und Behandlung dieser Erkrankungen benötigt werden.

In Bezug auf die Angabe, dass Gadodiamid (Omniscan) eine einzigartige Indikation bei der Bildgebung der Myokardperfusion besitze, war der PRAC der Auffassung, dass die Indikation der Gesamtkörper-MRT auch die Bildgebung des Herzens, einschließlich der Bildgebung der Myokardperfusion, beinhaltet.

Diese Schlussfolgerungen stehen im Einklang mit der Einschätzung der Experten bei der Ad-hoc-Expertensitzung, d. h. dass lineare und makrozyklische Kontrastmittel bei der Bildgebung des Herzens frei austauschbar sind und hinsichtlich ihres klinischen Nutzens kein nachgewiesener oder wahrgenommener Unterschied besteht.

Populationsspezifische Indikation für Multihance

Im Hinblick auf die Anwendung von Multihance bei Kindern und Jugendlichen wurde festgestellt, dass ungeachtet der Tatsache, dass Leberzellkarzinome sowie metastatische Läsionen in der erwachsenen Population häufig auftreten, Lebererkrankungen bei Kindern eher diffus als fokal und Tumoren eher selten sind. In Anbetracht der verfügbaren Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass Multihance weiterhin bei Kindern und Jugendlichen zur Leberbildgebung in der hepatozytenspezifischen Phase angewendet werden kann.

Höhere Relaxivität von Multihance

In Bezug auf die angegebene höhere Relaxivität von Multihance, die zu einer besseren Bildverstärkung und diagnostischen Leistung als bei anderen GdCAs führe, wurde festgestellt, dass eine höhere Relaxivität und damit eine höhere Signalstärke und Bildhelligkeit nicht automatisch Unterschiede in der diagnostischen Leistung bedeuten. Daher ist die Schlussfolgerung im Sinne signifikanter und klinisch relevanter Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Leistung zwischen zwei GdCAs durch belastbare Nachweise aus klinischen Studien zu stützen, u. a. Belege über ein besseres klinisches Outcome und Patientenmanagement, die derzeit nicht vorliegen. Auswirkungen auf das diagnostische Denken und die Patientenversorgung wurden nicht nachgewiesen.

Der PRAC überprüfte hierzu die Ergebnisse zweier intraindividuelle Crossover-Vergleiche zwischen Multihance in einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht und zweier aktiver Comparatoren (Gadopentetat Dimeglumin und Gadodiamid) in einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht bei Patienten mit bekannter Hirn- oder Wirbelsäulenerkrankung oder entsprechendem Verdacht, die sich einer MRT des Zentralnervensystems (ZNS) unterzogen (MH-109, MH-130). Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass bei den Studien ein verblindeter direkter Vergleich von mit zwei GdCAs durchgeführten MRT-Aufnahmen erfolgte, bei dem Multihance aufgrund einer höheren Bildhelligkeit besser abschnitt. Die Studien zeigten jedoch keine Unterschiede bezüglich der verfügbaren diagnostischen Informationen oder der Auswirkung auf das diagnostische Denken, das Patientenmanagement oder das klinische Outcome. Insbesondere wies der Ausschuss darauf hin, dass die Studienergebnisse keinen direkten Nachweis für einen Einfluss auf das Patientenmanagement erbrachten.

Im Hinblick auf die SmPCs makrozyklischer GdCAs (Dotarem, Prohance und Gadovist), in denen für die ZNS-Bildgebung und Angiografie, nicht aber für die Ganzkörperbildgebung, eine höhere Dosierung zur Verbesserung der Darstellung empfohlen wird, vertrat der PRAC die Auffassung, dass klinisch relevante Unterschiede bezüglich der diagnostischen Leistung zwischen Multihance und makrozyklischen

Kontrastmitteln durch belastbare Belege klinischer Vergleichsstudien zu stützen sind und nicht durch einen Vergleich der zugelassenen SmPCs, der möglicherweise Beschränkungen unterliegt.

In Bezug auf die Angabe eines geringeren Risikos für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Multihance vertrat der PRAC die Auffassung, dass sowohl die nicht klinischen als auch die klinischen Daten auf keine Unterschiede zwischen den Kontrastmitteln hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos (u. a. einer QT-Verlängerung) im Rahmen der Leberbildgebung in der hepatozytenspezifischen Phase hindeuteten.

Überempfindlichkeit

Angesichts einer potenziell unterschiedlichen Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen wies der PRAC darauf hin, dass es sich hierbei um bekannte, eher seltene Reaktionen auf alle GdCAs handele. Ungeachtet der weltweiten Anwendung sind schwerwiegende Nebenwirkungen selten; Urtikaria ist die häufigste Erscheinungsform. Todesfälle sind extrem selten. Auch wenn das Nebenwirkungsrisiko bei Patienten mit Wirkstoffallergien in der Vorgeschichte erhöht sein mag, ist das Risiko dennoch sehr gering. Prick-Hauttests könnten die Ermittlung eines alternativen GdCA erleichtern. Auch eine Prämedikation mit Antihistaminika und Kortikosteroiden ist denkbar. Generell können geeignete Arzneimittel, Ausstattungen und in der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen erfahrene Mitarbeiter in jeder radiologischen Praxis erwartet werden.

In Anbetracht der angegebenen Unterschiede in Bezug auf Überempfindlichkeitsreaktionen unter Omniscan im Vergleich zu anderen GdCAs basierend auf Metaanalysen vorliegender epidemiologischer Daten war der PRAC der Auffassung, dass diese Unterschiede zu subtil sind, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu beeinflussen. Außerdem seien extrem große klinische Studien erforderlich, um einen statistischen Unterschied in der Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen zu bestätigen. Die Experten bei der Ad-hoc-Expertensitzung schlossen sich dieser Auffassung an.

NSF

Im Hinblick auf die Abwägung des NSF-Risikos stützte sich der PRAC zum einen auf die frühere Beurteilung und Einstufung des NSF-Risikos bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. Des Weiteren war der PRAC der Auffassung, dass das NSF-Risiko zum Sicherheitsprofil der GdCAs beiträgt und in die abschließende Beurteilung des Sicherheitsprofils der Kontrastmittel und der sich daraus ergebenden Wirkung auf deren Nutzen-Risiko-Verhältnis einfließe.

Nationale Beurteilung

In Bezug auf den Verweis auf eine frühere Bewertung auf nationaler Ebene (Änderung des Typs II zur Ausweitung der Indikation von Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038) ist darauf hinzuweisen, dass die Beurteilung des Änderungsantrags einen anderen Anwendungsbereich aufweist als das Verfahren nach Artikel 31 und beide Verfahren sich daher auf verschiedene Datensätze stützen. Somit kann ein unterschiedliches Ergebnis gerechtfertigt sein. Da das Änderungsverfahren parallel zur PRAC-Prüfung abgeschlossen wurde, wurden die Schlussfolgerungen als unabhängig von den Ergebnissen der laufenden EU-Überprüfung verstanden.

Klinische Studien

Der PRAC blieb bei seiner Auffassung, dass eine Durchführung klinischer Studien zur umfassenden Klärung des potenziellen Risikos im Zusammenhang mit einer Gadoliniumanreicherung im Gehirn innerhalb eines überschaubaren Zeitraums nicht machbar sei. Für den Fall, dass derartige Studien

dennoch durchgeführt würden, lägen die Risiken bis zum Abschluss der laufenden Untersuchungen bei den Patienten.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten mehrere Vorschläge für Risikominimierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Anreicherung und Retention von GdCA im Gehirn von Patienten vor, die den Kontrastmitteln im Rahmen diagnostischer Verfahren ausgesetzt werden:

- Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), um die Ärzteschaft auf die Anreicherung im Gehirn aufmerksam zu machen, die Exposition zu reduzieren sowie eine solche Aktualisierung bekannt zu machen;
- Ergänzung der Angaben in der SmPC durch evidenzbasierte Schulungsprogramme;
- Ausweitung der Dosierung auf geringere Dosen bei speziellen Anwendungen und unter klinischen Gegebenheiten, die gemäß den technologischen Fortschritten hierzu nachweislich geeignet sind.

Zunächst stellte der PRAC fest, dass es sich bei der Anreicherung im Hirngewebe um eine intrinsische Eigenschaft intravenöser linearer GdCAs handele und Informationen über die Anreicherung im Gehirn in der SmPC nicht zu einer Verringerung potenzieller Risiken im Zusammenhang mit dieser Anreicherung führen. Auch durch die Einführung von Schulungsmaterialien ließe sich das Problem nicht lösen.

Darüber hinaus ist es nach Auffassung des PRAC nicht möglich, die Anwendung intravenöser linearer GdCAs auf bestimmte Indikationen oder bestimmte Patientengruppen zu beschränken, und zwar aus folgenden Gründen:

- Derzeit lässt sich keine konkrete Patientengruppe mit einem geringeren Risiko für eine Anreicherung im Gehirn ermitteln. Aus diesem Grunde lasse sich das potenzielle Risiko für eine Anreicherung im Hirngewebe und Retention in Körpergeweben nicht durch Empfehlungen, Gegenanzeigen für die Anwendung bei bestimmten Gruppen (z. B. Kinder, Schwangere, Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion, andere Gruppen), eine Vermeidung der Anwendung bei bestimmten Aufnahmen bzw. unter gewissen klinischen Gegebenheiten, einschließlich einer wiederholten Anwendung, oder durch die Beschränkung einer wiederholten Exposition gegenüber bestimmten Kontrastmitteln oder Wirkstoffklassen senken. Außerdem stellte der PRAC fest, dass sich im Gegensatz dazu im Falle von NSF eine spezifische Patientengruppe (Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation) ermitteln lasse und dass sich das NSF-Risiko offenbar durch eine Vermeidung der Anwendung bei diesen Populationen minimiert habe.
- Die praktische Umsetzung dieser Maßnahmen wird darüber hinaus in einem klinischen Setting für nicht durchführbar erachtet. Die klinische Alltagsroutine bietet praktische Probleme bei der Umsetzung einer effektiven Begrenzung der Anzahl von Dosen, die einem Patienten im Laufe seines Lebens verabreicht werden. Eine Begrenzung der Anzahl der Dosen ist in der klinischen Praxis u. U. nicht möglich, da bei früheren Expositionen gegenüber GdCAs möglicherweise keine ausreichenden Angaben in Bezug auf den Typ des angewendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels gemacht wurden. Des Weiteren werden möglicherweise Häufigkeit und Zeitpunkt der Anwendungen nicht vollständig in der Patientenakte des Radiologen festgehalten, bzw. in Zukunft kontaktierte Radiologen oder praktische Ärzte haben keinen Zugriff auf diese Informationen, da der Patient den Radiologen/praktischen Arzt aufgrund eines Wohnortwechsels oder aus anderen Gründen mehrmals gewechselt hat.

- Bei einer Beschränkung der Anwendung linearer GdCAs sind die Patienten in der Restbevölkerung dennoch weiterhin dem Risiko von Schädigungen ausgesetzt, ohne dass sichere Schwellenwerte für eine Retention von dechelatiertem Gadolinium im Gehirn und anderen Körpergeweben feststehen. Außerdem ist es nicht möglich einen Zeitraum zu definieren, innerhalb dessen sich keine potenziellen Nebenwirkungen manifestieren.

In Anbetracht der Nachweise bezüglich einer Anreicherung von Gd im Gehirn und der anzunehmenden gesundheitsschädigenden Wirkungen, bezüglich einer Anreicherung von Gd in anderen Geweben und dem damit verbundenen ermittelten Risiko und unter Berücksichtigung dessen, dass weniger restriktive Maßnahmen zur Risikominimierung nicht durchführbar oder ausreichend sind, um das Risiko einer Gadoliniumanreicherung im Gehirn und anderen Geweben auf ein vertretbares Maß zu senken, gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen intravenöser linearer GdCAs die am besten geeignete Maßnahme ist, um die Risiken im Zusammenhang mit diesen Präparaten zu verringern.

Expertenkonsultation

Der PRAC hielt eine zweite Ad-hoc-Expertensitzung für gerechtfertigt, um einige der Aspekte, die Bestandteil der von Bracco und GE Healthcare vorgelegten ausführlichen Begründung waren, zu erörtern.

Insgesamt äußerten die Experten divergierende Ansichten in Bezug auf die Maßnahmen zur Risikominimierung.

Eine Gruppe von Experten (u. a. der Patientenvertreter) folgte der PRAC-Empfehlung (d. h. die Aussetzung der Zulassung linearer Kontrastmittel ausgenommen Primovist und intraartikulär angewendetem Magnevist) und der Begründung mit Ausnahme der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Multihance zur Leberbildgebung, da keine makrozyklischen Kontrastmittel für diese Indikation zur Verfügung stünden und Primovist in einem Mitgliedstaat nicht erhältlich sei. Darüber hinaus fand Erwähnung, dass die Experten derzeit, falls überhaupt, nur geringfügige Bedenken speziell zur Anwendung makrozyklischer Kontrastmittel in der klinischen Praxis haben, und dass sich die aktuellen Sicherheitsbedenken, die sämtliche GdCAs überschatten, auf die klinische Anwendung linearer GdCAs beziehen.

Eine andere Gruppe von Experten unterstützte die Auffassung, dass makrozyklische Kontrastmittel stabiler und als *First-line*-Kontrastmittel vorzuziehen sind. Allerdings befürworteten sie nicht die Aussetzung der Zulassung linearer Kontrastmittel, die von einigen Radiologen aufgrund ihrer technischen Eigenschaften unter gewissen Umständen präferiert werden (z. B. bei der Bildgebung der Brust oder des Gehirns), insbesondere unter Bedingungen, die keine häufigen Bildgebungen erfordern, oder die als „*Second-line*“-Präparate eingesetzt werden könnten. Nach dieser Auffassung wäre es außerdem von Bedeutung, diese Strategie durch Anstrengungen zu ergänzen, Angehörige der Gesundheitsberufe, insbesondere praktische Ärzte, die eine Bildgebung anfordern, besser darüber aufzuklären, dass sich die Auswahl des Kontrastmittels nach der jeweiligen Erkrankung und Indikation richtet, um diese Zielgruppe insgesamt stärker für die Nutzen-Risiko-Analyse zu sensibilisieren.

Außerdem gab es innerhalb der Expertengruppe eine Zwischenposition, laut der die Zulassung der linearen Kontrastmittel nicht ausgesetzt werden sollte, sondern die makrozyklischen Kontrastmittel als *First-line*-Präparate (ausgenommen zur Leberbildgebung) eingesetzt werden sollten, sofern die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine einschlägigen Studiendaten vorlegten, die eindeutig überlegene Patientenmanagement-Outcomes unter ihren linearen Präparaten gegenüber makrozyklischen Kontrastmitteln liefern.

Für alle gadoliniumhaltigen Kontrastmittel forderten die Experten die Anwendung des allgemeinen ALARA-Prinzips („As Low As Reasonably Achievable“ – „So niedrig wie vernünftigerweise erreichbar“) und eine Verringerung der Exposition gegenüber allen GdCAs, entweder durch Senkung der Dosis oder, soweit möglich, die Anwendung diagnostischer Alternativmethoden.

Die ausführlichen Schlussfolgerungen der Sitzung finden sich in Anlage 11 zum PRAC-Beurteilungsbericht.

Abschließendes Nutzen-Risiko-Verhältnis

Lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel

In Anbetracht der Belege für eine Anreicherung von GdCAs im Gehirn, des Umstands, dass lineare Kontrastmittel im Gehirn in weit größerer Menge als makrozyklische Kontrastmittel nachgewiesen wurden und dass diese im Gehirn über einen längeren Zeitraum persistieren, unter Berücksichtigung der in nicht klinischen Studien nachgewiesenen Toxizität von Gd, der schwerwiegenden Bedenken bezüglich potenzieller neurologischer Schädigungen, der Ablagerung in anderen Geweben und der damit verbundenen möglichen Risiken sowie der ermittelten Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung linearer GdCAs (einschließlich des Risikos für NSF und Gadolinium-assoziierte Plaques) sowie angesichts des Sicherheitsprofils dieser Kontrastmittel insgesamt blieb der PRAC bei seiner Schlussfolgerung, dass der Nutzen intravenöser linearer Kontrastmittel bei der Verstärkung von MRT-Aufnahmen die bekannten und potenziellen Risiken dieser Präparate nicht überwiegt.

Des Weiteren überprüfte der PRAC die beiden linearen GdCAs Gadoxetsäure (Primovist) und Gadobensäure (Multihance). Diese Präparate werden in der Leber aufgenommen und sind daher für die Bildgebung schwach vaskularisierter Leberläsionen von Nutzen, insbesondere bei Aufnahmen in der hepatozytenspezifischen Phase (*delayed phase imaging*), die sich mit Kontrastmitteln ohne Aufnahme in die Leber nicht adäquat untersuchen lassen. Somit ermöglichen diese Präparate eine frühe Diagnose potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen. Aus diesem Grunde vertrat der PRAC die Auffassung, dass die Vorteile von Gadobensäure und Gadoxetsäure im Kontext der Leberbildgebung in der hepatozytenspezifischen Phase gegenüber den Risiken überwiegen. Allerdings beschränkt sich der gegenüber den Risiken im Zusammenhang mit der Gadoliniumablagerung überwiegende klinische Nutzen nach Ansicht des PRAC auf die Leberbildgebung in der hepatozytenspezifischen Phase. Daher empfahl der PRAC, die Indikation von Gadobensäure ausschließlich auf diese Anwendung zu begrenzen. Der PRAC stellte fest, dass Gadoxetsäure lediglich für die Indikation der Leberbildgebung zugelassen ist.

Makrozyklische gadoliniumhaltige Kontrastmittel

In Anbetracht des äußerst geringen Potenzials für eine Gadoliniumretention in Geweben, ihrer Stabilität und dem geringen Risiko für eine Dechelatierung blieb der PRAC bei seiner Empfehlung, dass der Nutzen makrozyklischer Kontrastmittel gegenüber deren Risiken überwiegt. Der PRAC empfahl eine Beschränkung der Anwendung, in der niedrigsten Dosis, die eine ausreichende Verstärkung für diagnostische Zwecke bietet, und entsprechende Warnhinweise in der Produktinformation, um das Potenzial für eine Gadoliniumablagerung im Gehirn sowie in anderen Organen und Geweben zu minimieren.

Intraartikuläre gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Darüber hinaus blieb der PRAC bei seinen Schlussfolgerungen, dass der Nutzen der intraartikulären Darreichungsform des linearen GdCA Magnevist deren Risiken überwiegt (vorbehaltlich der Änderung der Produktinformation), da diese extrem niedrig dosiert wird und mit einem niedrigen Risiko für eine Anreicherung im Gewebe verbunden ist.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Stabilitätsdaten sowie *In-vitro*- und nicht klinische Studien zeigen, dass lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel (GdCAs) Gadolinium von den Ligandenmolekülen in höherem Maße freisetzen als makrozyklische Kontrastmittel.
- Gadolinium wurde im Gehirn gemessen, sowohl indirekt durch Untersuchungen, die einen Anstieg der Signalintensität zeigen, als auch direkt durch Untersuchungen zur Messung der Gadoliniumkonzentrationen mittels Massenspektrometrie, einschließlich Methoden, die eine Lokalisierung im Gehirn (LA-ICP-MS) und eine Unterscheidung der Gd-Arten (GPC-MS) ermöglichen.
- Aufgrund nicht klinischer Daten sind sowohl lineare als auch makrozyklische Kontrastmittel in der Lage, sich im Hirngewebe zu verteilen. Allerdings werden lineare Kontrastmittel im Gehirn eingelagert und persistieren dort über ein Jahr oder länger. Makrozyklische Kontrastmittel sind nur mit einem vorübergehenden Anstieg der Gd-Konzentration im Gehirn verbunden und durchlaufen eine frühe Auswaschung.
- Auch wenn bislang nicht nachgewiesen ist, dass eine Gadoliniumablagerung im Gehirn neurologische Nebenwirkungen wie etwa kognitive und motorische Störungen verursacht, sind die Langzeitdaten zur Sicherheit begrenzt. Schädliche Wirkungen und eine potenzielle Wechselwirkung mit Krankheitsprozessen sind in Anbetracht der Daten, die auf eine Dechelatierung linearer Kontrastmittel *in vivo* hindeuten, und der bekannten Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium anzunehmen. Toxizität wurde in anderen Geweben, in denen sich Gadolinium anreichert (u. a. NSF, Hautplaques) und im Rahmen nicht klinischer Daten beobachtet.
- Eine Gadoliniumablagerung trat im Rahmen nicht klinischer und klinischer Studien auch in eine Reihe anderer Gewebe, u. a. Leber, Nieren, Muskeln, Haut und Knochen, auf. Die Befunde weisen eindeutig auf eine Korrelation zwischen einer potenziellen Gadoliniumfreisetzung von dem Liganden und dem Ausmaß der Retention in den betreffenden Geweben und Organen hin.
- Lineare GdCAs sind mit einem signifikanten Risiko für NSF assoziiert, auch wenn aktuelle Maßnahmen zur Risikominimierung auf der Grundlage von Spontanmeldungen über Nebenwirkungen zu greifen scheinen.
- Neben der Evidenz bezüglich NSF gibt es ebenfalls Belege, dass andere schädliche Outcomes mit einer Exposition gegenüber linearen GdCAs assoziiert sind; dies betrifft insbesondere Gadolinium-assoziierte Hautplaques.
- Klinische Studien – sowohl Beobachtungs- als auch interventionelle Studien – zur umfassenden Abklärung der schwerwiegenden Bedenken im Hinblick auf potenzielle neurologische Effekte innerhalb eines überschaubaren Zeitraums werden als nicht durchführbar erachtet. Gründe hierfür sind die Bandbreite potenzieller interessierender Outcomes, die Notwendigkeit eines Langzeit-Follow-ups und die Heterogenität der Patientenpopulation, die sich einer MRT unterzieht.
- Der PRAC zog verschiedene mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung in Betracht. Da sich keine spezifische Patientengruppe mit einem niedrigeren Risiko für die Ablagerung im Gehirn oder ein sicherer Schwellenwert für eine Retention im Gehirn ermitteln ließen, wurde die Beschränkung der Anwendung linearer GdCAs auf bestimmte Indikationen oder bestimmte Patientengruppen als nicht zweckdienlich erachtet. Nach Auffassung des PRAC gibt es in der klinischen Alltagsroutine praktische Probleme in Bezug auf eine effektive Begrenzung der Anzahl von Dosen, die einem Patienten im Laufe seines Lebens verabreicht werden.

- Der PRAC war der Auffassung, dass das Risiko im Zusammenhang mit den linearen intravenösen GdCAs Gadobensäure (bei allen Indikationen außer der Leberbildgebung), Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils insgesamt, einschließlich des zusätzlichen potenziellen Risikos einer Schädigung durch eine Gd-Anreicherung im Gehirn und anderen Geweben, gegenüber deren Nutzen überwiegt.
- Der PRAC berücksichtigte dabei, dass die linearen intravenösen Kontrastmittel Multihance (Gadobensäure) und Primovist (Gadoxetsäure) in die Leber aufgenommen werden und daher für die Bildgebung schwach vaskularisierter Leberläsionen von Nutzen sind, insbesondere bei Aufnahmen in der hepatozytenspezifischen Phase (*delayed phase imaging*), die sich mit Kontrastmitteln ohne Aufnahme in die Leber nicht adäquat untersuchen lassen. Somit ermöglichen diese Präparate eine frühe Diagnose potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen. Aus diesem Grunde vertrat der PRAC die Auffassung, dass die Vorteile von Gadobensäure und Gadoxetsäure im Kontext der Leberbildgebung gegenüber den Risiken überwiegen.
- In Bezug auf Magnevist (Gadopentetsäure) zur intraartikulären Injektion gelangte der PRAC in Anbetracht der niedrigen Dosierung, der begrenzten Wahrscheinlichkeit einer Mehrfachexposition von Patienten und fehlender Belege für eine Anreicherung im Gehirn zu der Auffassung, dass der Nutzen des Präparats gegenüber dessen Risiken überwiegt.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte gelangte der PRAC zu folgenden Schlussfolgerungen:

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Gadobutrol, Gadotersäure, Gadoteridol, Gadoxetsäure zur intravenösen Anwendung, Gadobensäure zur intravenösen Anwendung in der Indikation der Leberbildgebung sowie Gadotersäure und Gadopentetsäure zur intraartikulären Anwendung enthalten, ist vorbehaltlich folgender Änderungen der Produktinformation günstig:

- Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für das intraartikuläre lineare Kontrastmittel Gadopentetsäure (Magnevist) sowie die intravenösen linearen Kontrastmittel Gadoxetsäure (Primovist) und Gadobensäure (Multihance) mit Änderung der Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4 und 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), einschließlich der Streichung von Indikationen,
- Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die makrozyklischen Kontrastmittel Gadoteridol (Prohance), Gadobutrol (Gadovist), Gadotersäure (Dotarem und Artirem) mit Änderung der Abschnitte 4.1 und 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die intravenöse Gadobensäure (in allen Indikationen außer Leberbildgebung), Gadodiamid, Gadopentetsäure (i.v. Darreichungsform) und Gadoversetamid enthalten, ist nicht länger günstig, und diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten ausgesetzt werden.

Zur Aufhebung der Aussetzung empfahl der PRAC den Inhabern der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen, Nachweise zu erbringen:

- über einen derzeit nicht nachgewiesenen klinisch relevanten Nutzen für eine konkrete Patientengruppe oder Indikation, der gegenüber den Risiken im Zusammenhang mit dem Arzneimittel überwiegt oder
- darüber, dass das Arzneimittel (potenziell modifiziert oder nicht) keine signifikante Dechelatierung durchläuft und nicht zu einer Gadoliniumretention in Geweben, einschließlich des menschlichen Gehirns, führt.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung ist der CHMP der Auffassung, dass folgende Klarstellungen in Bezug auf die Begründung und Empfehlungen des PRAC erforderlich sind:

Im Hinblick auf die Aussage bezüglich der frühen Auswaschung makrozyklischer Kontrastmittel: *„Makrozyklische Kontrastmittel sind nur mit einem vorübergehenden Anstieg der Gd-Konzentration im Gehirn verbunden und durchlaufen eine frühe Auswaschung“* hält es der CHMP für ausreichend darauf hinzuweisen, dass Gadolinium-Messungen im Gehirn über einen längeren Zeitraum Unterschiede zwischen linearen und makrozyklischen Kontrastmittel im Hinblick auf eine Anreicherung im Hirngewebe im Zeitverlauf zeigen. Daher wird diese Aussage nicht beibehalten.

Des Weiteren prüfte der CHMP die Aussage bezüglich potenzieller Schädigungen im Zusammenhang mit Gadoliniumablagerungen im Gehirn: *„Auch wenn nicht nachgewiesen ist, dass eine Gadoliniumablagerung im Gehirn neurologische Nebenwirkungen wie etwa kognitive und motorische Störungen verursacht, sind die Langzeitdaten zur Sicherheit begrenzt. Schädliche Wirkungen und eine potenzielle Wechselwirkung mit Krankheitsprozessen sind in Anbetracht der Daten, die auf eine Dechelatisierung linearer Kontrastmittel in vivo hindeuten, und der bekannten Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium möglich.“* In Anbetracht der umfangreichen Exposition und fehlender klinischer bzw. nicht klinischer unerwünschter Wirkungen einer Gadoliniumablagerung im Gehirn war der CHMP der Auffassung, dass derartige schädliche Wirkungen und potenzielle Wechselwirkungen mit Krankheitsprozessen eher „möglich“ als „anzunehmen“ sind, da die letztgenannte Formulierung eine höheres Potenzial für Schädigungen implizieren würde; in diesem Sinne wurde auch „bislang“ („yet“) gestrichen.

Die Begründung in Bezug auf die Hautplaques: *„Neben der Evidenz bezüglich NSF gibt es ebenfalls Belege, dass andere schädliche Outcomes mit einer Exposition gegenüber linearen GdCAs assoziiert sind; dies betrifft insbesondere Gadolinium-assoziierte Hautplaques“* stützt sich auf eine begrenzte Anzahl von Fällen. Daher hielt der CHMP dies als Begründung für die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen einiger intravenöser linearer GdCAs für nicht relevant.

In Bezug auf die Bedingungen für eine Aufhebung der Aussetzung, der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen habe Nachweise zu erbringen, *„dass das Arzneimittel (potenziell modifiziert oder nicht) keine signifikante Dechelatisierung durchläuft und nicht zu einer Gadoliniumretention in Geweben, einschließlich des menschlichen Gehirns, führt“* schließt sich der CHMP generell dem Vorschlag an, hält es jedoch für notwendig, die Bedeutung der Bedingung klarzustellen, um Missverständnissen vorzubeugen. Aus diesem Grunde sollte in der Bedingung die Formulierung *„einschließlich des menschlichen Gehirns“* gestrichen werden.

Des Weiteren ergriff der CHMP die Gelegenheit klar zu stellen, dass die im nicht klinischen Abschnitt der wissenschaftlichen Begründung oben erörterten toxischen Wirkungen von nicht chelatiertem Gadolinium bei GdCAs in der Haut und anderen Geweben (mit nachfolgenden NSF und Hautplaques) beobachtet wurden. Man gehe davon aus, dass diese auf Gadolinium zurückzuführen sind, das aus dem Chelat freigesetzt wird. Außerdem stellte der CHMP fest, dass die Änderungen der Packungsbeilage von Multihance (Gadobensäure) nicht vollständig in den PRAC-Beurteilungsbericht aufgenommen wurden; der korrekte Wortlaut findet sich im Anhang zu diesem Gutachten.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Stabilitätsdaten sowie *In-vitro*- und nicht klinische Studien zeigen, dass lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel (GdCAs) Gadolinium von den Ligandenmolekülen in höherem Maße freisetzen als makrozyklische Kontrastmittel.
- Gadolinium wurde im Gehirn gemessen, sowohl indirekt durch Untersuchungen, die einen Anstieg der Signalintensität zeigen, als auch direkt durch Untersuchungen zur Messung der Gadoliniumkonzentrationen mittels Massenspektrometrie, einschließlich Methoden, die eine Lokalisierung im Gehirn (LA-ICP-MS) und eine Unterscheidung der Gd-Arten (GPC-MS) ermöglichen.
- Aufgrund nicht klinischer und klinischer Daten sind sowohl lineare als auch makrozyklische Kontrastmittel in der Lage, sich im Hirngewebe zu verteilen. Nach Anwendung linearer Kontrastmittel wird Gadolinium jedoch länger in messbaren Konzentrationen eingelagert und persistiert über ein Jahr oder länger.
- Auch wenn bislang nicht nachgewiesen ist, dass eine Gadoliniumablagerung im Gehirn neurologische Nebenwirkungen wie etwa kognitive und motorische Störungen verursacht, sind die Langzeitdaten zur Sicherheit begrenzt. Schädliche Wirkungen und eine potenzielle Wechselwirkung mit Krankheitsprozessen sind in Anbetracht der Daten, die auf eine Dechelatierung linearer Kontrastmittel *in vivo* hindeuten, und der bekannten Toxizität von nicht chelatiertem Gadolinium möglich.
- Eine Gadoliniumablagerung trat im Rahmen nicht klinischer und klinischer Studien auch in eine Reihe anderer Gewebe, u. a. Leber, Nieren, Muskeln, Haut und Knochen, auf. Die Befunde weisen eindeutig auf eine Korrelation zwischen einer potenziellen Gadoliniumfreisetzung von dem Liganden und dem Ausmaß der Retention in den betreffenden Geweben und Organen hin.
- Lineare GdCAs sind mit einem signifikanten Risiko für NSF assoziiert, auch wenn aktuelle Maßnahmen zur Risikominimierung auf der Grundlage von Spontanmeldungen über Nebenwirkungen zu greifen scheinen.
- Klinische Studien – sowohl Beobachtungs- als auch interventionelle Studien – zur umfassenden Abklärung der schwerwiegenden Bedenken im Hinblick auf potenzielle neurologische Effekte innerhalb eines überschaubaren Zeitraums werden als nicht durchführbar erachtet. Gründe hierfür sind die Bandbreite potenzieller interessierender Outcomes, die Notwendigkeit eines Langzeit-Follow-ups und die Heterogenität der Patientenpopulation, die sich einer MRT unterzieht.
- Der CHMP zog verschiedene mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung in Betracht. Da sich keine spezifische Patientengruppe mit einem niedrigeren Risiko für die Ablagerung im Gehirn oder ein sicherer Schwellenwert für eine Retention im Gehirn ermitteln ließen, wurde die Beschränkung der Anwendung linearer GdCAs auf bestimmte Indikationen oder bestimmte Patientengruppen als nicht zweckdienlich erachtet. Nach Auffassung des CHMP gibt es in der klinischen Alltagsroutine praktische Probleme in Bezug auf eine effektive Begrenzung der Anzahl von Dosen, die einem Patienten im Laufe seines Lebens verabreicht werden.
- Der CHMP war der Auffassung, dass das Risiko im Zusammenhang mit den linearen intravenösen GdCAs Gadobensäure (bei allen Indikationen außer der Leberbildgebung), Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils insgesamt, einschließlich des zusätzlichen potenziellen Risikos einer Schädigung durch eine Gd-Anreicherung im Gehirn und anderen Geweben, gegenüber deren Nutzen überwiegt.

- Der CHMP berücksichtigte, dass die linearen intravenösen Kontrastmittel Multihance (Gadobensäure) und Primovist (Gadoxetsäure) in die Leber aufgenommen werden und daher für die Bildgebung schwach vaskularisierter Leberläsionen von Nutzen sind, insbesondere bei Aufnahmen in der hepatozytenspezifischen Phase (*delayed phase imaging*), die sich mit Kontrastmitteln ohne Aufnahme in die Leber nicht adäquat untersuchen lassen. Somit ermöglichen diese Präparate eine frühe Diagnose potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen. Aus diesem Grunde vertrat der CHMP die Auffassung, dass die Vorteile von Gadobensäure und Gadoxetsäure im Kontext der Leberbildgebung gegenüber den Risiken überwiegen.
- In Bezug auf Magnevist (Gadopentetsäure) zur intraartikulären Injektion gelangte der CHMP in Anbetracht der niedrigen Dosierung, der begrenzten Wahrscheinlichkeit einer Mehrfachexposition von Patienten und fehlender Belege für eine Anreicherung im Gehirn zu der Auffassung, dass der Nutzen des Präparats gegenüber dessen Risiken überwiegt.

Gesamtschlussfolgerung

Infolge dessen gelangt der CHMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Gadobutrol, Gadotersäure, Gadoteridol, Gadoxetsäure zur intravenösen Anwendung, Gadobensäure zur intravenösen Anwendung in der Indikation der Leberbildgebung sowie Gadotersäure und Gadopentetsäure zur intraartikulären Anwendung enthalten, vorbehaltlich Änderungen der Produktinformation günstig ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Gadobutrol, Gadotersäure, Gadoteridol, Gadoxetsäure zur intravenösen Anwendung, Gadobensäure zur intravenösen Anwendung in der Indikation der Leberbildgebung sowie Gadotersäure und Gadopentetsäure zur intraartikulären Anwendung enthalten.

Außerdem ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid enthalten, nicht länger günstig ist.

Gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG empfiehlt der CHMP die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für intravenöse Arzneimittel, die Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid enthalten.

Um eine Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von intravenösen Arzneimitteln, die Gadodiamid, Gadopentetsäure und Gadoversetamid enthalten, zu erreichen, haben die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen Nachweise zu erbringen:

- über einen derzeit nicht nachgewiesenen klinisch relevanten Nutzen für eine konkrete Patientengruppe oder Indikation, der gegenüber den Risiken im Zusammenhang mit dem Arzneimittel überwiegt oder
- darüber, dass das Arzneimittel (potenziell modifiziert oder nicht) keine signifikante Dechelatierung durchläuft und nicht zu einer Gadoliniumretention in Geweben führt.

Des Weiteren schließt sich der CHMP der Auffassung an, dass die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen eine gemeinsame Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe (*Direct Healthcare Professional Communication* [DHPC], in Deutschland als „Rote-Hand-Briefe“ bezeichnet) senden sollten. Hiermit erklärten sich die Zulassungsinhaber einverstanden.