

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

В съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО CHMP разгледа препоръката на PRAC, приета на 6 юли 2017 г.

### **Общо резюме на научната оценка от PRAC**

#### **Основна информация**

Гадолиний-съдържащите контрастни вещества (GdCA) са комплекси на гадолиний (III), който има парамагнитни свойства, с различни видове органични хелатори. Те се използват за контрастно усилване при изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) и магнитно-резонансна ангиография (МРА). GdCA могат да се разграничат по структура: линейни (гадодиамид, гадопентетинова киселина, гадобенинова киселина, гадоксетинова киселина, гадоверсетамид) или макроциклични (гадотеридол, гадобутрол, гадотеринова киселина), и по общия заряд на образувания комплекс (йонен или нейонен).

При предишното сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, финализирано през 2010 г., Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) заключи, че употребата на GdCA е свързана с риск от нефрогенна системна фиброза (НСФ), тежък и животозастрашаващ синдром, включващ фиброза на кожата, ставите и вътрешните органи при пациенти с бъбречно увреждане. CHMP заключи, че рискът от НСФ е различен при различните гадолиний-съдържащи контрастни вещества, което води до разпределянето им в три рискови категории за НСФ (високо-, средно- и нискорискови).

След приключване на сезирането са публикувани няколко проучвания при животни и хора, показващи натрупване на гадолиний след прилагане на GdCA в тъкани като черния дроб, бъбреците, мускулите, кожата и костите. Освен това последните публикации показват, че гадолиний се натрупва и в мозъка.

През януари 2016 г. в рамките на процедура по PSUSA, PRAC преразглежда цялата налична литература и данни, свързани с натрупването на гадолиний в мозъка, и препоръчва премахване на твърденията от продуктовата информация на всички GdCA, че продуктите не преминават интактната кръвно-мозъчна бариера. За да отразят тези констатации, ПРУ трябва също да актуализират спецификациите за безопасност в плановете за управление на риска за тези продукти. PRAC обаче счита, че сведенията за натрупването в мозъка и клиничните последици от това трябва да бъдат допълнително проучени в подходящата рамка, поради което е необходимо преразглеждане на равнище ЕС.

На 9 март 2016 г. Европейската комисия образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи гадолиний, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

PRAC разгледа всички налични данни, свързани с безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи гадолиний, гадопентетинова киселина, гадобенинова киселина, гадоксетинова киселина, гадотеридол, гадобутрол, гадотеринова киселина и гадоверсетамид в процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

## Ползи

Ползата от гадолиний-съдържащите контрастни вещества е доказана на базата на способността им да подобряват качеството на изображенията при изследване с ЯМР в сравнение с неусилените с контраст ЯМР сканирания чрез подпомагане на диагностичната характеристика на такива сканирания при откриване на заболяване, прогнозиране на заболяването и лечение на пациента, за да се постигне конкретен клиничен резултат. Показано е, че това контрастно усилване е важно за визуализирането на анатомията, физиологията и функционалността на много различни области на тялото и вътрешните органи като част от диагностичната работа, изследваща широк спектър от заболявания, включително рак, възпалителни заболявания и дегенеративни състояния.

Одобрените показания за GdCA са общи и се отнасят до сканиране/изобразяване на цяло тяло, което включва всички органи, с изключение на GdCA с целеви показания, свързани със специфичните физикохимични свойства, позволяващи подобряване на специфичните характеристики.

При изобразяване на черен дроб някои GdCA позволяват получаване на изображения със забавена фаза. Действително има две фази на усилване на контраста на изображенията при ЯМР на черния дроб с GdCA:

- динамична фаза, за която всички разрешени GdCA могат да осигурят усилване на изображението на черния дроб,
- забавена фаза, която разчита на селективно поемане на GdCA от функциониращите хепатоцити; това води до усилване и визуализиране на нормалния чернодробен паренхим, като същевременно се подобрява очертаването и откриването на лезии като кисти и хепатоцелуларни карциноми.

Показано е, че две GdCA от линейния тип, гадоксетинова киселина и гадобенинова киселина, се усвояват от хепатоцитите и са единствените специфични за черния дроб контрастни вещества, които могат да осигурят както динамичната, така и забавената фаза. Това е клинично значимо предимство, тъй като позволява усилване на контраста на изображенията на черния дроб в динамичната фаза за силно васкуларизирани чернодробни лезии, както и откриване на лезии, които са видими само в забавената фаза.

Гадоксетиновата киселина, която се усвоява в значителна степен от черния дроб, се прилага в ниска доза (0,025 mmol/kg телесно тегло) и има кратко време за сканиране в забавената фаза (20 мин). Тя е показала клинична полза при изобразяване на черния дроб. Поради това се счита, че гадоксетиновата киселина носи допълнителна полза за лечението на пациенти, като експозицията на гадолиний е сведена до минимум поради ниската доза за прилагане, значителното усвояване от черния дроб и краткото време за сканиране със забавена фаза.

Показана е също клиничната полза на гадобениновата киселина по отношение на черния дроб, като тя се усвоява от черния дроб, но в по-малка степен, изисква висока доза (0,05 mmol/kg телесно тегло) и дълго време до началото на сканиране със забавена фаза (40 минути).

Освен това два GdCA продукта, гадопентетинова киселина и гадотеринова киселина, са разрешени под лекарствени форми за интраартикуларно приложение за магнитно резонансна артрография и са способни да усилят специфичните лезии. Те се прилагат в ниски концентрации, приблизително 200 пъти по-ниски от GdCA продуктите за интравенозно приложение, а възможността пациентите да получат голям брой повтарящи се експозиции е по-малка за показанието МР артрография, отколкото за показанията на интравенозния продукт.

## **Рискове**

### **Неклинични данни**

#### **Токсичност на нехелатирания гадолиний**

В неклинични проучвания е показано, че нехелатираният гадолиний е токсичен с ефекти, включително клетъчна некроза, фиброза и лезии, свързани с минерално отлагане. В *in vitro* проучване с неврони на плъхове се съобщава за индуцирана от гадолиний цитотоксичност чрез оксидативно увреждане. Освен това при GdCA са наблюдавани токсичности и в други органи като бъбреци (водещи до НСФ) и кожа (водещи до плаки по кожата), за които се смята, че са свързани с освободения от хелата гадолиний.

#### **Депозиране на гадолиний в мозъка**

Понастоящем в литературата има доказателства, които са кумулативни по характер, че гадолиний се депозира в мозъка. Има няколко публикации за модели при плъхове, които са показали усилване на T1-претегления сигнал в дълбоките мозъчни ядра (DCN) — еквивалентът на зъбчатото ядро (DN) при хората, след приложение на вещества от линеен тип. Усилването на контраста след приложение на гадобенат димеглумин (Multihance) или гадопентетат димеглумин (Magnevist) е по-прогресивно в сравнение с гадодиамид. Не е наблюдавано подобно усилване при гадотерат меглумин (Dotarem).

В допълнителни проучвания е направен опит за характеризирание и определяне на количеството на отлагането на гадолиний в мозъка. В проучвания с плъхове, остатъчният гадолиний, открит в мозъка на плъхове след многократно прилагане на GdCA от линеен тип, присъства в най-малко три различни форми — разтворими малки молекули, вероятно интактно GdCA, разтворими макромолекули и до голяма степен неразтворима форма. Разтворимите в мозъка фракции от животни, получаващи вещества от линеен тип, съдържат част от макромолекули; свързани с гадолиний макромолекули не са открити в мозъка на животни, които са получили макроциклични контрастни вещества. Установено е, че най-голямото количество гадолиний, възстановено от мозъчната тъкан на плъхове, е от гадодиамид, последвано от гадобенат и гадопентетат.

Проучване с плъхове също потвърждава констатацията, че дозо-зависимото ниво на гадолиний в мозъка за вещества от линеен тип вероятно е свързано с кумулативната доза, отколкото със схеми на приложение на единични големи или многократни малки дози.

Данните от неклинични електронно-микроскопски (ЕМ) изследвания на мозъчна тъкан също са показали наличието на влакнести електронно-плътни отлагания на гадолиний в областите, където е наблюдаван T1 хипер интензитет след дозиране с гадодиамид.

Неклиничните данни също показват потенциал за освобождаване на гадолиний от хелатиращия лиганд в мозъка с GdCA от линеен тип. Потенциалът на освобождаване от хелатния лиганд не се наблюдава при макроциклични GdCA. Предполага се, че гадолиний, свързан с макромолекули, има по-висока релаксативност и ще бъде способен да генерира T1-претеглен сигнал при ниска концентрация.

Точните молекулни форми на разтворимия, свързан с макромолекули Gd не са известни, но е възможно макромолекулите да са свързани към дехелатирания  $Gd^{3+}$  йон.

Предполага се, че увеличеният потенциал за освобождаване на гадолиний в мозъка е характерен за линейните вещества, които имат по-ниска кинетична и термодинамична стабилност и следователно са по-склонни да освобождават гадолиний в тъканната среда. Логично е да се

допусне, че гадолиний може да дехелатира от GdCA от линеен тип и да се свърже с макромолекули в човешкия мозък по сходен начин, както е наблюдавано в мозъците на гризачи.

### **Продължителност на задържането на гадолиний в мозъка**

За веществата от линеен тип, оценени в неклинични проучвания, е показано, че интензитетът на T1 сигнала в DCN се запазва най-малко 1 година без намаляване. Проучванията за токсичност при многократно прилагане за гадодиамид показват, че абсолютните ниски нива на гадолиний в мозъка се наблюдават 1 седмица след приемането на дозата. Нивата остават ниски след 20 седмици и не се наблюдава допълнително намаляване на 50-ата седмица, което навежда на извода, че в дългосрочен план може да има задържане на гадолиний в мозъка без данни за клирънс до 1 година. Гадолиний присъства в мозъка след последното приложение на други вещества от линеен тип, като след същия период гадопентетиновата киселина и гадобениновата киселина също остават на същото ниво.

С макроцикличните контрастни вещества е наблюдавано само преходно увеличение на интензитета на T1 сигнала и концентрацията на гадолиний (измерени чрез ICP-MS<sup>1</sup>, което не разграничава молекулната форма на гадолиний). Друго проучване показва, че след една година нивата на гадолиний в мозъка след прилагане на гадотеринова киселина, макроциклично контрастно вещество, са над 30 пъти по-ниски в сравнение с гадодиамид (линеен).

Друго проучване показва, че приложението на GdCA от линеен тип гадодиамид и гадобенинова киселина директно в цереброспиналната течност (CSF) води до повишен интензитет на сигнала в DCN при плъхове до 5 седмици след приложението. Макроцикличното контрастно вещество гадобутрол не показва хиперинтензивност след този период от време.

Следователно данните показват, че вещества от линеен тип се депозират в мозъка, запазват се и персистират до една година или повече. Данните показват също вероятност от депозиране на макроцикличните контрастни вещества в мозъка, но увеличението на гадолиний е само преходно и претърпява ранно елиминиране.

### **Клинични данни**

#### **Натрупване в мозъка**

Усилване на DN и глобус палидус (GP) при неусилени сканирания след преходно използване на GdCA от линеен тип е наблюдавано при многобройни проучвания при хората. Редица проучвания показват корелация между броя на експозициите на GdCA от линеен тип и промените в интензитета на сигнала. Тази връзка допълнително засилва интерпретацията на изследванията с ЯМР като доказателство, че натрупването на гадолиний в мозъка е причинно свързано с експозицията на GdCA.

Усилването на T1 сигнала е документирано в няколко неклинични и клинични проучвания, което показва, че данните са сходни при мишки, плъхове и хора. Това потвърждава стабилността на резултатите от усилването на интензитета на сигнала.

При по-скорошни изследвания с ЯМР е документирано повишаване на мощността на сигнала в мозъка във връзка с макроциклични GdCA, което навежда на извода, че тези вещества също могат да депозират гадолиний в мозъка. Тези проучвания обаче имат значителни ограничения (напр. проучванията не могат да изключат излагането на GdCA от линеен тип преди периода на проучването) и следователно не установяват причинно-следствена връзка с макроцикличните вещества.

---

<sup>1</sup> ICP-MS: мас-спектрометрия с индуктивно свързана плазма

Данните от проби от постмортална тъкан показват, че най-високата концентрация на гадолиний в мозъка е наблюдавана при пациенти, които са имали няколко експозиции на гадолиамид, което показва, че броят на приетите дози има влияние върху отлагането на гадолиний. Проучването също установи, че промените в интензитета на сигнала силно корелират с количеството на гадолиний, установено от ICP-MS.

За момента не са известни дългосрочните клинични последици от такова задържане на гадолиний. Въпреки че все още не е доказано, че неблагоприятните неврологични ефекти са причинени от натрупването на гадолиний в мозъка, данните за дългосрочната безопасност са ограничени. Вредните ефекти и потенциалното взаимодействие с болестните процеси са вероятни с оглед на данните за стабилността, които предполагат дехелатиране на веществата от линеен тип *in vivo* и известната токсичност на нехелатирания гадолиний. Въз основа на познанията за функцията на засегнатите области на мозъка (вкл. DN и GP), тези ефекти биха включвали влияния върху фините двигателни умения или когнитивно увреждане, особено при пациенти с продължаващо неврологично заболяване, което може да прикрие тези събития. Тези ефекти могат да бъдат забавени и леки.

Освен това съществува опасение, че отлагането на гадолиний може да влоши съществуващите възпалителни заболявания, тъй като е наблюдавано натрупване при възпалителни лезии. Това беше обсъдено с клинични експерти в рамките на среща на *ad hoc* експертната група, която потвърди възможната връзка, но това още не е доказано. Експертите изтъкнаха също, че съществува вероятност неблагоприятните клинични последици да бъдат свързани със задържането на гадолиний в мозъка.

Има също опасение, че гадолиниевите отлагания в някои тъкани, по-специално в костите, могат да бъдат освободени на по-късен етап, например при загуба на костна плътност при стареене или бременност/кърмене, излагайки пациентите на по-нататъшно системно разпределение на гадолиний.

### **Влияние на бъбречно увреждане**

Основният път на екскреция за GdCA е бъбречният и продължителното време на елиминиране, дължащо се на тежко увредена бъбречна функция, би могло теоретично да увеличи потенциала за натрупване в мозъчната тъкан.

Наличните данни при хората подкрепят извода, че увредената бъбречна функция увеличава степента на натрупване в мозъка и хиперинтензитета на сигнала, независимо че не е необходима предпоставка за повишаване на хиперинтензитета на сигнала в мозъка.

Известно е също, че бъбречното увреждане увеличава дългосрочното задържане на гадолиний при плъхове в съответствие със склонността на GdCA да освобождават гадолиний *in vivo*. Многократното приложение на гадолиамид при плъхове с бъбречна недостатъчност е свързано с повишаване на T1 хиперсигнала в дълбоките церебрални ядра в сравнение с контролите с нормална бъбречна функция.

Следователно, може да се заключи, че бъбречното увреждане не е изискване за отлагане на гадолиний, но може да повиши количеството на депозиране в мозъка гадолиний.

### **Други аспекти на безопасността**

#### **Нефрогенна системна фиброза (НСФ)**

Освобождаването на гадолиний при пациенти с тежко бъбречно увреждане може да доведе до нефрогенна системна фиброза (НСФ), сериозен и животозастрашаващ синдром, включващ

фиброза на кожата, ставите и вътрешните органи. Всички GdCA имат известна степен на бъбречно елиминиране, което варира от 50 % за гадоксетиновата киселина до 100 % за повечето други членове на класа. Поради това елиминирането на GdCA се намалява при пациенти с бъбречна дисфункция. Продължителното време на елиминиране при пациенти с бъбречно увреждане и освобождаването на гадолиний от GdCA са основните фактори, които допринасят за развитието на НСФ.

Лекарствените продукти, съдържащи гадолиний, са класифицирани по рискови категории за НСФ и в информацията за продукта са включени предупреждения и ограничения за употреба на продукти с по-висок риск от НСФ при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително противопоказание на продуктите с висок риск от НСФ при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност (ОБН) и препоръка за преминаване към употреба на нискорискови продукти.

GdCA от линеен тип са свързани със значителен риск от НСФ. Приложените мерки за свеждане на риска до минимум изглеждат ефективни, ако се съди по годишните прегледи на спонтанните съобщения.

### **Свръхчувствителност**

Свръхчувствителност или анафилактоидни реакции с GdCA могат да се проявят под формата на редица клинични признаци и симптоми. Много от тях са чести, но обикновено нетежки реакции, например обрив, уртикария и зачервяване. Абсолютната честота на реакциите на свръхчувствителност с GdCA е ниска и се отчита като приблизително 0,01 до 0,001 % в проучванията, изследващи честотите на реакции на свръхчувствителност. По-голямата част от тези реакции са нетежки, като много малък процент пациенти са проявили тежки реакции на свръхчувствителност. Няма убедителни доказателства за действителна разлика в честотата на реакциите на свръхчувствителност или други остри реакции, свързани с GdCA, нито за разлика в процента на НЛР с фатален изход в целия клас.

### **Плаки, свързани с гадолиний**

При някои гадолиний-съдържащи контрастни вещества са съобщени случаи на свързани с гадолиний плаки, проявяващи се хистологично с наличието на склеротични тела, при пациенти, които не са имали симптоми или признаци на нефрогенна системна фиброза.

### **Осъществимост на клиничните проучвания**

PRAC обсъди възможността за провеждане на клинични проучвания с цел преодоляване на сериозните опасения от вероятни неврологични ефекти. Счита се, че такива проучвания е малко вероятно да бъдат осъществени предвид хетерогенността на популацията пациенти, която се подлага на изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Клиничните проучвания по данни от наблюдения имат ограничения, тъй като методите за измерване на нежелани когнитивни или двигателни неврологични резултати не могат да бъдат уловени със стандартните методи или не се измерват рутинно и не могат да бъдат нито надеждни, нито валидни.

Интервенционалните клинични проучвания, сравняващи различните продукти, биха могли да се считат за неетични.

Планирането на всяко бъдещо клинично проучване за изследване на дългосрочната безопасност на GdCA при пациентите изисква голям брой пациенти да разполагат с достатъчна способност да

откриват малки неблагоприятни реакции, свързани с познавателните (когнитивни разстройства) или физическите (фини двигателни умения) способности. Подобни дългосрочни проучвания за безопасност вероятно няма да бъдат осъществени в разумен срок.

### **Мерки за минимизиране на риска**

С цел да се сведе до минимум рискът от натрупване на гадолиний в мозъка и потенциалната, свързана с него, вреда по отношение на GdCA от линеен тип, PRAC разгледа възможностите за мерки за минимизиране на риска, например предупреждения в КХП, противопоказания и други допълнителни мерки за минимизиране на риска.

Въз основа на наличните данни не може да бъде определена конкретна група пациенти, при която няма да се наблюдава задържане на гадолиний в мозъка, тъй като се очаква както децата, така и възрастните да покажат натрупване на гадолиний в мозъка. Също така PRAC не е в състояние да определи безопасно прагово ниво за експозиция на гадолиний и задържане на гадолиний в мозъка или да определи период от време, през който потенциалният неблагоприятен ефект ще има време да се прояви.

Поради това PRAC счита, че ограничаването на употребата на GdCA от линеен тип за определени показания или за определени групи пациенти не е обосновано и няма да предотврати излагането на пациентите на риск от натрупване на гадолиний в мозъка, както и че мерките за минимизиране на риска като предупреждения в КХП или други противопоказания не биха ограничили експозицията на GdCA от линеен тип, тъй като не е установено безопасно ниво на натрупване на гадолиний в мозъка.

PRAC разгледа също ограничаването на броя на дозите за пациентите и заключи, че има практически затруднения за ограничаване на броя на дозите, тъй като не е възможно да се установи кое контрастно средство преди това е било приложено на пациентите и че няма да е възможно да се гарантира ефективно ограничаване на броя на приложените дози през целия живот на даден пациент.

### **Съотношение полза/риск**

#### *Интравенозни контрастни средства от линеен тип, съдържащи гадолиний (GdCA)*

От гледна точка на (а) доказателствата, предполагащи, че GdCA от линеен тип освобождават Gd от техните хелатиращи лигандни молекули поради ниската кинетична и термодинамична стабилност; (б) известната токсичност на нехелатирания гадолиний; (в) данните, подкрепящи способността на GdCA от линеен тип да се разпределят и натрупват в мозъка; (г) фактът, че контрастните вещества от линеен тип се задържат и персистират до една година или повече в мозъка; и (д) отлагането в други тъкани със свързана с това вреда; PRAC счита, че съществуват обосновани и сериозни опасения относно потенциала на неврологичните увреждания, свързани с натрупването на гадолиний в мозъка. От гледна точка на засегнатите области на мозъка (вкл. DN и GP) потенциалните неврологични ефекти биха включвали влияния върху фините двигателни умения или когнитивни увреждания, особено при пациенти с продължаващо неврологично заболяване, което може да прикрие тези събития.

За да се преодолеят сериозните опасения от потенциалните неврологични ефекти, PRAC разгледа възможността за провеждане на клинични проучвания за безопасност, както по данни от наблюдения, така и интервенционални, и стигна до заключението, че те не са осъществени в разумен срок.



Освен това, тъй като не може да бъде идентифицирана конкретна група пациенти с по-малък риск от натрупване в мозъка или безопасно прагово ниво на задържане в мозъка, ограничаването на употребата на GdCA от линеен тип за определени показания или определени групи пациенти се счита за неподходящо. Също така ограничаването на броя на приложените дози по време на живота на даден пациент поражда практически затруднения и следователно не би било ефективно.

Поради това, като се вземат предвид сериозните опасения относно потенциалното неврологично увреждане, отлагането в други тъкани и потенциалните рискове и вече идентифицираните рискове, свързани с употребата на GdCA от линеен тип (вкл. значителния риск от НСФ и свързаните с гадолиний плаки), PRAC счита, че ползата от усилването на изображенията с MR не превишава известните и потенциални рискове от тези продукти.

PRAC разгледа също двете линейни GdCA, гадоксетиновата киселина и гадобениновата киселина, по отношение на показанието за чернодробно изобразяване. Тези продукти се усвояват от хепатоцитите и освен динамично фазово изобразяване могат да осигурят изображение със забавена фаза за силно васкуларизирани чернодробни лезии и за откриване на лезии, които са видими само в забавената фаза.

Наличните проучвания за гадобениновата киселина не установяват разлики в релаксивността, качеството на изображението и техническото изпълнение. Гадобениновата киселина се усвоява от черния дроб. Същевременно, предвид степента на усвояване от черния дроб, необходимата висока доза (0,05 mmol/kg телесно тегло) и продължителното време до получаването на изображение със забавена фаза (40 минути) PRAC счита, че ползата от лекарствените продукти, съдържащи гадобенинова киселина, за всички разрешени показания, включително изобразяване на черния дроб, не надвишава потенциалните и идентифицираните рискове, свързани с употребата на този продукт.

За контрастното вещество от линеен тип гадоксетинова киселина, която е показала клинична полза при изобразяване на черния дроб, предвид значителното усвояване от черния дроб, приложението ѝ в ниска доза (0,025 mmol/kg телесно тегло) и краткото време до сканиране със забавена фаза (20 минути), PRAC счита, че тя предоставя допълнителна полза за лечението на пациентите с експозиция на гадолиний, като експозицията е сведена до минимум от ниската доза за прилагане и краткото време до забавената фаза. Поради това ползата от гадоксетинова киселина надвишава риска от нейното приложение.

#### *Макроциклични GdCA*

Макроцикличните GdCA имат много нисък потенциал за задържане на гадолиний в тъканите. Те са много стабилни и имат малък риск от дехелатиране. Въпреки че при тези вещества е наблюдавано за кратко натрупване по отношение на интензитета на T1w сигнала нараства и гадолиний, измерен в мозъка (вероятно под формата на интактна GdCA молекула), дългосрочно персистиране в мозъка не е наблюдавано. За тези лекарствени продукти PRAC счита, че рискът може да бъде управляван чрез ограничаване на употребата до най-ниската доза, която осигурява достатъчно подобрение за диагностични цели и чрез подходящо предупреждение в информацията за продукта, за да се сведе до минимум възможността от натрупване на гадолиний в мозъка и други органи и тъкани.

Освен това макроцикличните вещества са свързани с нисък риск от развитие на НСФ.

С оглед на горепосоченото PRAC счита, че ползите от макроцикличните вещества превишават рисковете.

## *GdCA продукти за интраартикуларно приложение*

Интраартикуларни продукти, съдържащи гадопентетинова киселина и гадотеринова киселина, се прилагат в много ниски дози и показват нисък риск от натрупване в тъканите. Освен това многократното приложение на тези продукти е малко вероятно. Поради това PRAC счита, че ползите от тези продукти надвишават рисковете от тяхното приложение.

## **Процедура по преразглеждане**

След приемането на препоръката на PRAC на заседанието на PRAC през март 2017 г. притежателите на разрешения за употреба (ПУ) (Bracco и GE Healthcare) изразиха несъгласие с първоначалната препоръка на PRAC.

PRAC потвърди, че е взел предвид всички данни, представени от ПУ в контекста на първоначалната процедура по сезиране. Независимо от това и предвид подробните основания, предоставени от ПУ, PRAC извърши нова оценка на наличните данни в контекста на преразглеждането.

## **Заклучения на PRAC относно основанията за преразглеждане**

PRAC разгледа подробните основания, представени от ПУ в рамките на тази процедура за преразглеждане, и научните данни, на които се базират тези основания.

## **Натрупване на гадолиний в мозъка**

По отношение на твърдението, че на практика гадолиний не се освобождава от гадодиамид в организма, PRAC отбелязва, че при 37°C в човешкия серум гадолиний бързо се дисоциира от хелатора си *in vitro* (Frenzel et al. 2008). PRAC счита, че е много малко вероятно освобождаването на гадолиний от гадодиамид да е по-бавно *in vivo*, отколкото *in vitro*. По-висока *in vivo*, отколкото *in vitro* стабилност би изисквала появата на стабилизиращи агенти *in vivo*, но ПУ не е предоставил убедително доказателство, потвърждаващо повишаването на стабилността на гадолиний комплекс в организма.

Много препарати, особено контрастните вещества от линеен тип на базата на гадолиний, съдържат свободен хелатор в излишък, с цел бързо улавяне на отделения в свободно състояние гадолиний. Това ясно показва, че потенциалното дехелатиране в организма е признат феномен. В организма може да настъпи спонтанно освобождаване на гадолиний от неговия хелатор, конкуренция на гадолиний с други метали (напр. в зоните на мозъка, богати на метали) и конкуренция на хелатора с други хелатори (напр. макромолекули). Като конкурентни метали, които могат да освободят гадолиний, са описани цинк, мед и желязо (Frenzel et al., 2008). Гликозаминогликаните, например хепарин, могат да се свързват с гадолиний и по този начин да го отстранят от неговия фармакологичен хелатор. Тези ефекти могат да бъдат имитирани *in vitro* и допълнително ще намалят стабилността на GdCA комплекса *in vivo*.

По отношение на валидността на *ex-vivo* проучването на разпределението, проведено от Frenzel et al (2017), PRAC признава, че проучването не допринася за разбирането точно в каква форма контрастните вещества на базата на гадолиний се натрупват в организма. същевременно PRAC счита, че проучването потвърждава, в съответствие с други проучвания, че линейните хелатори водят до по-голямо количество натрупан гадолиний и че има разлика между линейните и макроцикличните хелатори по отношение на свързването с неразтворимите макромолекули. Следователно, в различните експерименти става очевидно слабото свързване на линейните

хелатори с Gd (вкл. Port et al 2009, Sieber et al 2008) и това прави малко вероятно комплексът да е напълно стабилен in vivo.

По отношение на твърдението на ПРУ, че GdCA от линеен тип не предизвикват по-изразено задържане на гадолиний и нямат по-бавно освобождаване от мозъчните тъкани в сравнение с макроцикличните GdCA, PRAC счита, че проучването на McDonald et al. (2017), което потвърждава хиперинтензитета в T1 в латералното зъбчато ядро при плъхове 1 седмица след прилагането на макроциклични вещества (Gadovist и Prohance), има няколко недостатъка:

- Открит е само слаб сигнал в мозъчна област, за който McDonald et al. предполага, че е зъбчатото ядро (DN), но това предположение не е убедително по отношение на показаните фигури.
- Формата и размерът на T1 сигнала е значително по-различен от формата на сигнала, съобщена в две други скорошни публикации (Jost et al., 2016 и Robert et al., 2015) и не е напълно ясно дали регионът на усиления сигнал съответства на DN или на други региони в мозъка.
- Задържането на гадолиний е проучено доста рано (една седмица) след спиране на лечението, поради което откритият гадолиний може да не съответства на формата за дългосрочно съхранение. Smith et al. 2017 описват, че след една седмица натрупаният гадолиний все още намалява. Очевидно съществува временно съхранен общ запас, който е различен от продължително персистиращия материал.
- Нивото на гадолиний в тъканите на обработени с физиологичен разтвор контролни животни е високо и особено силно променливо. Всички животни трябва да са пили вода от един и същ източник.
- Освен това чрез трансмисионна електронна микроскопия (TEM) са открити плътни отлагания в различни тъкани след приложение на GdCA, които се считат за отлагания на гадолиний. Не е напълно ясно колко надежден е методът за количествено определяне на гадолиний в тъканта.
- Високи нива на гадолиний с висока междуличностна вариабилност са открити при обработени с физиологичен разтвор контроли. Авторите не могат да дадат добро обяснение за това. Трябва да се отбележи, че McDonald et al. (2017) съобщава за незначително отлагане на гадолиний. Въпреки това, те описват откриването с TEM на електронно-плътни бучки в тъканите на животни, третирани с ProHance, които първоначално са приети за отлагания на гадолиний, очевидно защото изглеждат като тях. Независимо от това, допълнителните анализи не показват гадолиний в тях, затова е допуснато ниско ниво на гадолиний в тъканите и не е поставен въпросът какво друго биха могли да бъдат тези плътни структури. Освен това стандартното отклонение на съдържанието на гадолиний в мозъка е било изключително високо за Gadovist. Тези наблюдения поставят възможността методът, използван за определянето на гадолиний, да е ненадежден при определени обстоятелства.

При тези несигурности не са възможни заключения за различно или подобно поведение на различните контрастни вещества, проучвани от McDonald et al..

PRAC отбелязва също, че високите дози на GdCA са изследвани (20x2.5 mmol) от McDonald et al., но продължителността на проучването е сравнително кратка (напр. общите дози, изследвани от Frenzel et al 2017, са половината от тези на McDonald et al (10x2,5 mmol), а времето до последното вземане на тъкан в проучването на Frenzel et al 2017 е 24 дни в сравнение със 7 дни при McDonald 2017.)

Поради това PRAC счита, че проучването на McDonald не променя предишните заключения, и отбелязва, че това становище се подкрепя и от ad-hoc експертната група, чиято среща е проведена на 19 юни.

Освен това в неклинични и клинични проучвания чрез мас-спектрометрия са открити ниски концентрации на гадолиний-съдържащи контрастни вещества от линеен тип, както и на макроциклични вещества. В неклинични проучвания (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; непубликувани проучвания на ПРУ) нивата обикновено са около 10 пъти по-високи при веществата от линеен тип.

Данните от клиничните проучвания постмортем са хетерогенни, затова е трудно да се сравнят нивата. Те обаче трябва да се имат предвид в контекста на неклиничните проучвания, показващи по-високи нива на гадолиний в мозъчната тъкан след експозиция на GdCA от линеен тип в сравнение с експозицията на макроциклични GdCA. Данните от неклинични проучвания също показват потенциал за освобождаване на гадолиний от хелатиращия лиганд в мозъка с линейни GdCA, но не и с макроциклични GdCA (Frenzel et al. 2017).

Съгласно съвременните познания за отлагането на гадолиний в мозъка, линейните съединения са открити в мозъка в по-голяма степен от макроцикличните съединения и изглежда се натрупват във форма, която не позволява ранно отстраняване. Следователно линейните съединения персистират в мозъка. Клиничните открития (напр. Radbruch et al.), че макроцикличните вещества не причиняват хиперинтензитет в T1 изображенията на мозъка, са възпроизведени от други групи и следователно могат да се считат за обосновани.

В обобщение, PRAC счита, че няма нови аргументи, които биха могли убедително да оспорят предишните становища относно дехелатирането на Gd и съответно относно ниската стабилност на линейните GdCA комплекси, които играят основна роля за неговото разпределение в тъканите.

### **Токсичност на натрупването на гадолиний в мозъка**

Токсичността на GdCA се дължи основно на дисоциацията на гадолиний от хелатните комплекси. Счита се, че тази дисоциация е свързана с разликите в стабилността на комплексите между различните типове GdCA (Spencer et al. 1997). Лантанидните йони като гадолиний могат да се свързват с Ca<sup>2+</sup> свързващи ензими и да взаимодействат с калциевите канали поради конкуренцията с Ca<sup>2+</sup> в клетъчните и биохимичните процеси, което може да доведе до неблагоприятни биологични ефекти (Sherry et al. 2009).

По отношение на неклиничните проучвания е показано, че нехелатирания гадолиний под формата на гадолиний хлорид се оказва токсичен с ефекти, включително клетъчна некроза, фиброза и лезии, свързани с минерално отлагане (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997) и *in vitro* проучване с неврони на плъхове съобщават за гадолиний-индуцирана цитотоксичност чрез оксидативно увреждане (Xia et al. 2011).

С оглед на наличните данни от наблюдения, които засега не потвърждават риска, свързан с натрупването на гадолиний в мозъка, PRAC счита, че:

- Значението на проучването, проведено от Welk et al. (2016), е ограничено, а заключението, че тези резултати не показват връзка между експозицията на GdCA и развитието на паркинсонизъм, е прибързано. Същевременно това показва сложността и трудностите, свързани с целта за анализиране на потенциалните неврологични ефекти.
- Резултатите от проучването от изследване на стареенето на учени от Mayo Clinic (MCSA) (McDonald et al. 2017, подготвен ръкопис) са ограничени от малките размери на извадките, сравнително краткото проследяване по отношение на потенциалните дългосрочни ефекти, липсата на обсъждане на чувствителността на предвидените крайни точки за откриване на потенциални нежелани реакции, липса на пълна подробна информация за статистическите

методи и тяхната устойчивост, както и че те са твърде ограничени, за да осигурят увереност относно безопасността на използването на GdCA.

Предвид гореизложеното и твърдението за липса на клинични данни за невротоксичност, дължаща се на отлагания гадолиний, PRAC счита, че докато клиничните последици от задържането на гадолиний в мозъка понастоящем не са известни или остават неизяснени, липсващата или ограничена информация от съобщенията за случаи не могат да се приемат за доказателство, че такава токсичност не настъпва.

Регионите на мозъка с най-голям потенциал за натрупване са зъбчатото ядро и глобус палидус. Тези области участват в регулирането на доброволното и принудителното движение. Нежеланите събития могат да включват атаксия, тремор и други двигателни нарушения. Възможно е нежеланите реакции да бъдат забавени и да са едва доловими, включително ефект върху фините моторни умения или когнитивно увреждане, особено при пациенти с продължаващо неврологично заболяване.

### **Органо-специфично показание за приложение на Omniscan**

С оглед на твърдението относно показанието на Omniscan за получаване на изображение на сърцето при изследване с ЯМР PRAC подчертава, че основната цел на сърдечното перфузионно изобразяване е откриването на миокардна исхемия при пациенти със съмнение за коронарна артериална болест или кардиомиопатия. Перфузионното изобразяване при изследване с ЯМР обикновено се извършва както в покой, така и по време на фармакологичен стрес (напр. с аденозин или дипиридамол) и прилага динамична техника за изобразяване, при която интензивността на сигнала в миокарда се оценява по време на преминаването на болуса на контрастно вещество. Изследването на сърцето с МР, включващ перфузионно изобразяване и забавено усилване на контраста на изображението, осигурява подходяща информация по отношение на жизнеспособната тъкан при различни сърдечно-съдови заболявания, необходима за изучаване и лечение на тези заболявания.

По отношение на твърдението, че гадоламид (Omniscan) има уникално показание при миокардно перфузионно изобразяване, PRAC счита, че показанието за изследване с ЯМР на цяло тяло обхваща изображение на сърцето, включително миокардно перфузионно изобразяване.

Тези заключения са в съответствие със становището на експертите, изразено на срещата на ad-hoc експертната група, т.е. че линейни и макроциклични вещества могат да се използват взаимозаменяемо за изобразяване на сърцето и че няма установена или възприета разлика в клиничната им полезност.

### **Специфично за популацията показание за Multihance**

По отношение на употребата на Multihance при педиатричната популация е отбелязано, че докато хепатоцелуларният карцином и метастатичните лезии се срещат често при възрастното население, чернодробните заболявания при деца са по-скоро дифузни, отколкото фокални, и туморите са рядкост. PRAC заключи, че на базата на наличните данни Multihance може да продължи да се използва при педиатрични пациенти за изобразяване на черния дроб със забавена фаза.

### **По-висока релаксивност на Multihance**

По отношение на заявената по-висока релаксивност на Multihance, която води до по-добро усилване на контраста на изображението и диагностична ефективност в сравнение с други GdCA, е отбелязано, че по-високата релаксивност, която води до по-силен сигнал и по-ярко

изображение, не се превръща автоматично в различия в диагностичните резултати. Следователно заключението, че съществуват значителни и клинично значими разлики в диагностичните показатели между две GdCA трябва да бъде подкрепено от солидни данни от клинични проучвания, включително доказателства за по-добър клиничен изход и лечение на пациентите, каквито понастоящем липсват. Влиянието върху диагностичното мислене и лечението на пациентите не беше доказано.

PRAC разгледа резултатите от две интраиндивидуални кръстосани сравнения на 0,1 mmol/kg телесно тегло с Multihance спрямо 0,1 mmol/kg телесно тегло на две активни съставки, използвани за сравнение (гадопентетат димеглумин и гадодиамид), при пациенти с известно или предполагаемо заболяване на мозъка или гръбнака, на които е проведено изследване с ЯМР на централната нервна система (ЦНС) (МН-109, МН-130), и заключи, че проучванията използват сляпо сравняване на ЯМР изображенията, получени с две GdCA едновременно, като резултатите са в полза на Multihance на базата на по-ярък контраст на изображенията, но не показват каквато и да е разлика в наличната диагностична информация или въздействие върху диагностичното мислене, лечението на пациентите или клиничните резултати. По-специално е заявено, че влиянието върху лечението на пациентите не е пряко доказано от резултатите от изследването.

Освен това по отношение на КХП на макроцикличните GdCA (Dotarem, Prohance и Gadovist), препоръчващи по-висока доза при изображения на ЦНС, за да се подобри визуализацията и ангиографията, но не и при изображения на цяло тяло, PRAC счита, че клинично значимите разлики в диагностичната характеристика между Multihance и макроцикличните агенти трябва да бъдат подкрепени от солидни доказателства от сравнителни клинични проучвания, а не от сравнение на одобрените КХП, които могат да имат ограничения.

По отношение на твърдението за по-малък риск от сърдечно-съдови нежелани събития при Multihance, PRAC счита, че неклиничните данни, както и наличните клинични данни не показват разлика в сърдечно-съдовия риск (удължаване на QT-интервала) при веществата за изобразяване на черния дроб със забавената фаза.

### **Свръхчувствителност**

С оглед на потенциалната разлика в честотата на реакциите на свръхчувствителност, PRAC посочи, че това са известни нечести реакции за всички GdCA. Въпреки употребата в световен мащаб тежките нежелани реакции са редки, като уртикарията е най-честата проява. Фаталните случаи са изключително редки. Въпреки че при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия рискът от реакции може да се увеличи, рискът все пак е много малък. Изследването с кожни проби може да улесни идентифицирането на алтернативен GdCA. Може да се приложи и премедикация с антихистамини и кортикостероиди. Като цяло, при всяка радиационна практика може да се очаква подходящо лечение, оборудване и персонал с опит в овладяването на реакциите на свръхчувствителност.

Предвид предявените разлики в реакциите на свръхчувствителност с Omniscan спрямо други GdCA на базата на мета-анализи на наличните епидемиологични данни, PRAC счита, че тези разлики са едва доловими, за да повлияят на съотношението полза/риск и че са необходими клинични изпитвания с изключително широка база за потвърждаване на статистическа разлика в честотата на реакциите на свръхчувствителност. Същите гледни точки споделят и експертите по време на срещата на ad-hoc експертната група.

## **НСФ**

По отношение на разглеждането на риска от НСФ, въпреки че се позовава на предишната оценка и класификация на риска от НСФ за GdCA продуктите, PRAC счита, че рискът от НСФ се отразява на профила на безопасност на GdCA и е отчетен в заключенията относно цялостния профил на безопасността на тези лекарствени продукти и относно произтичащото от това въздействие върху съотношението полза/риск.

### **Национална оценка**

По отношение на позоваването на предишна оценка, проведена на национално равнище (промяна тип II за разширяване на показанието на Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), следва да се отбележи, че оценката на заявлението за промяна има различен обхват от процедурата по сезиране по член 31 и следователно двете процедури се основават на различен набор от данни. Това обяснява различните резултати. Освен това, тъй като промяната е приключила паралелно с прегледа на PRAC, е сметено, че заключенията за промяната не засягат резултата от текущия преглед на ЕС.

### **Клинични проучвания**

PRAC потвърждава становището си, че клинични проучвания за преодоляване на потенциалния риск, свързан с натрупването на гадолиний в мозъка, не могат да са осъществими в разумен срок. В случай че такива проучвания трябва да бъдат проведени, пациентите ще понесат рисковете, докато не приключат текущите изследвания.

### **Мерки за минимизиране на риска**

ПРУ предоставиха няколко предложения за мерки за минимизиране на риска по отношение на натрупването и задържането на GdCA в мозъка на пациенти, изложени на тези вещества по време на диагностичните процедури:

- да се актуализира КХП, за да се осведоми лекаря относно натрупването в мозъка, както и да се намали експозицията, и да се съобщава подобна актуализация;
- да се допълни информацията в КХП с научно обосновани обучителни програми;
- да се разшири дозировката до по-ниски дози за специфични приложения и в клинични условия, където технологичният напредък го позволява.

Първо, PRAC отбеляза, че натрупването в мозъка е присъщо свойство на интравенозните GdCA от линейен тип и следователно информацията за натрупване в мозъка в КХП няма да доведе до намаляване на потенциалните рискове, свързани с това натрупване. Този проблем няма да се повлияе и от въвеждането на обучителни материали.

Освен това PRAC счита, че не е възможно да се ограничи приложението на интравенозни линейни GdCA за определени показания или определени групи пациенти, тъй като:

- За момента не може да бъде определена конкретна група пациенти с по-малък риск от натрупване в мозъка. Следователно потенциалният риск от натрупване в мозъка и задържане в телесните тъкани не може да бъде сведен до минимум чрез препоръки за противопоказание за употреба при определени групи (напр. деца, бременни жени, пациенти с бъбречно увреждане, други групи), чрез избягване на употребата за определени сканирания или клинични състояния, включително повторна употреба или чрез ограничаване на многократното излагане на определени вещества или класове продукти. PRAC отбеляза също, че за НСФ може да бъде

определена специфична група пациенти (с бъбречна недостатъчност и пациенти в периоперативен период на чернодробна трансплантация) и избягването на употреба при тези групи пациенти изглежда намалява риска от НСФ.

- Освен това практическото приложение на тези мерки не се счита за осъществимо в клинична обстановка. В ежедневиия живот има практически затруднения за прилагане на ефективно ограничаване на броя на приложените дози през целия живот на пациента. Ограничаването на броя на дозите може да не е възможно в клиничната практика, тъй като предишните експозиции на GdCA може да не са били документирани в достатъчна степен в зависимост от вида на приложеното GdCA. Освен това е възможно честотата и времето на приложенията да не са напълно вписани в пациентското досие на рентгенолога и/или достъпни за бъдещ контакт с рентгенолог или общопрактикуващ лекар, тъй като пациентът е променил рентгенолога/практикуващия лекар няколко пъти поради промяна на местоживеенето или по други причини.
- Ограничаването на употребата на GdCA от линеен тип въпреки това няма да предотврати риска от увреждане за пациентите в останалата популация, без да се знае безопасното прагово ниво за задържане в мозъка и други тъкани на тялото на дехелатирания гадолиний. Освен това не е възможно да се определи период от време, през който потенциално неблагоприятно въздействие има време да се прояви.

Следователно, с оглед на доказателствата относно натрупването на гадолиний в мозъка и вероятните вредни ефекти и натрупването на гадолиний в други тъкани и идентифицирания свързан риск, и като се има предвид, че по-малко ограничителните мерки за минимизиране на риска не са осъществими или са недостатъчни, за да сведат риска от натрупване на гадолиний в мозъка и другите тъкани до приемливо ниво, PRAC счита, че временното спиране на разрешението за употреба на интравенозни GdCA от линеен тип е най-подходящата мярка за намаляване на рисковете, свързани с тези лекарствени продукти.

### **Експертна консултация**

PRAC счита, че е необходима втора среща на ad-hoc експертната група, която да разгледа някои аспекти от подробните основания, предоставени от Bracco и GE Healthcare.

Като цяло експертите са на различни мнения относно мерките за минимизиране на риска.

Една група от експерти (вкл. представителят на пациентите) подкрепя препоръката на PRAC (т.е. временно спиране на контрастните вещества от линеен тип освен Primovist и Magnevist за интраартикуларно приложение) и обосновката на PRAC, с изключение на временното спиране на Multihance за изобразяване на черен дроб при липса на макроциклични контрастни вещества за това показание и липса на наличност на Primovist в една държава членка. Посочва се също, че понастоящем има малко (ако изобщо) опасения сред експертите, особено относно употребата на макроциклични контрастни вещества в клиничната практика, и настоящите опасения за безопасността във връзка с всички GdCA произтичат от клиничната употреба на GdCA от линеен тип.

Друга група от експерти изразява мнението, че макроцикличните контрастни вещества са по-стабилни и са за предпочитане като първа линия контрастни вещества. Те обаче не подкрепят временното спиране на контрастните вещества от линеен тип, които биха могли да бъдат предпочитани от някои рентгенолози поради техническите си характеристики при някои заболявания (напр. изображения на гърдата или мозъка), особено при заболявания, при които не се изискват чести образни процедури или които могат да се използват като „втора линия“ контрастни вещества. Освен това, според това становище, би било важно тази стратегия да се



допълни с усилия за по-добро информиране на медицинските специалисти, особено на практикуващите лекари, назначаващи образна диагностика, относно избора на контрастни вещества в зависимост от различните заболявания и показания; да се осигури повишена обща информираност относно анализа на съотношението полза/риск.

В експертната група има и междинна позиция, която изразява мнението, че контрастните вещества от линеен тип не трябва да бъдат спирани, но че макроцикличните контрастни вещества трябва да се използват като контрастно средство от първа линия (с изключение на чернодробно изобразяване), освен ако ПРУ не получат значими данни от изпитвания, ясно посочващи по-добри резултати при лечението на пациентите с използването на тяхното контрастно вещество от линеен тип в сравнение с макроцикличните вещества.

За всички гадолиний-съдържащи контрастни вещества експертите заявяват, че трябва да се използват общия принцип „толкова ниски, колкото е разумно постижимо“ (АЛАРА) и че експозицията на всички GdCA трябва да бъде сведена до минимум чрез намаляване на дозата или чрез използване на алтернативни диагностични методи, ако е възможно.

Подробни заключения от срещата могат да бъдат намерени в приложение 11 към оценъчния доклад на PRAC.

## **Окончателно съотношение полза/риск**

### *GdCA продукти от линеен тип*

Като се вземат предвид доказателствата за натрупване на GdCA в мозъка, факта, че линейните съединения са открити в мозъка в много по-голямо количество от макроцикличните съединения и че персистират в мозъка за по-дълъг период, и като се имат предвид токсичността на гадолиний, показана в неклинични проучвания, сериозните опасения относно потенциалните неврологични увреждания, отлагането в други тъкани, потенциалните рискове и идентифицираните рискове, свързани с употребата на GdCA от линеен тип (вкл. риска от НСФ и свързаните с гадолиний плаки), както и с оглед на цялостния профил на безопасността на тези вещества, PRAC потвърждава своето заключение, че ползата от увеличаване на контраста на МР изображенията на контрастните вещества от линеен тип за интравенозно приложение не надвишава известните и потенциални рискове на тези продукти.

PRAC разглежда също две GdCA от линеен тип, гадоксетична киселина (Primovist) и гадобенова киселина (Multihance). Тези лекарствени продукти се подлагат на чернодробно усвояване и следователно имат клинична полза за изобразяване на слабо васкуларизирани чернодробни лезии, особено със забавена фаза, които не могат да бъдат адекватно проучени с вещества без чернодробно усвояване и по този начин да позволяват ранна диагностика на потенциално животозастрашаващи заболявания. Поради това PRAC счита, че ползите от гадобениновата киселина и гадоксетиновата киселина превишават рисковете от приложението им в контекста на забавената фаза на чернодробно изобразяване. Същевременно PRAC счита, че клиничната полза, превишаваща рисковете, свързани с натрупването на гадолиний, е ограничена до чернодробно изобразяване със забавена фаза, и поради това PRAC препоръчва показанието за гадобениновата киселина да бъде ограничено само до тази употреба. PRAC отбелязва, че гадоксетиновата киселина има само показание за чернодробно изображение.

### *Макроциклични GdCA*

С оглед на много ниския потенциал за задържане на гадолиний в тъканите, тяхната стабилност и ниския риск от дехелатиране, PRAC потвърждава препоръката си, че ползите от макроцикличните вещества превишават рисковете от тяхното приложение. PRAC препоръчва ограничаване на

употребата при най-ниската доза, която осигурява достатъчно усилване на контраста за диагностични цели, и чрез подходящо предупреждение в информацията за продукта, с цел да се сведе до минимум възможността от натрупване на гадолиний в мозъка и други органи и тъкани.

*GdCA продукти за интраартикуларно приложение*

PRAC също така потвърждава заключенията си, че ползите от интраартикуларното приложение на GdCA от линеен тип Magnevist превишават рисковете (при спазване на промените в информацията за продукта), тъй като се прилага в много ниски дози и показва нисък риск от натрупване в тъканите.

## Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- Данните за стабилността, както и *in vitro* и неклиничните проучвания показват, че гадолиний-съдържащите контрастни вещества (GdCA) от линеен тип освобождават гадолиний от лигандните молекули в по-голяма степен от макроцикличните вещества.
- Гадолиний е измерен в мозъка както индиректно чрез проучвания, показващи увеличаване на интензитета на сигнала, така и директно чрез изследвания за измерване на концентрациите на гадолиний с мас-спектрометрия, включително методи, които позволяват локализиране в мозъка (LA-ICP-MS) и разделяне на видове гадолиний (GPC-MS).
- Въз основа на неклинични данни линейните и макроцикличните вещества имат способността да се разпределят в мозъка. Линейните вещества обаче се задържат и персистират до една година или повече. Макроцикличните вещества показват само преходно увеличение на гадолиний в мозъка и претърпяват ранно отстраняване.
- Въпреки че все още не е доказано, че неблагоприятните неврологични ефекти като когнитивни или двигателни нарушения са причинени от натрупване на гадолиний в мозъка, данните за дългосрочната безопасност са ограничени. Вероятни са вредни ефекти и потенциално взаимодействие с болестни процеси предвид данните, подкрепящи дехелатирането на линейни вещества *in vivo* и известната токсичност на нехелатирания гадолиний. Токсичност е наблюдавана в други тъкани, където се натрупва (вкл. НСФ, плаки по кожата) и в неклинични данни.
- В неклинични и клинични проучвания е съобщено за натрупване на гадолиний в редица други тъкани, включително в черния дроб, бъбреците, мускулите, кожата и костите. Данните твърдо предполагат корелация между потенциала за освобождаване на гадолиний от лиганда и степента на задържане в тези тъкани и органи.
- GdCA от линеен тип са свързани със значителен риск от НСФ, въпреки че настоящите мерки за минимизиране на риска изглеждат ефективни въз основа на докладване на спонтанни нежелани лекарствени реакции.
- В допълнение към НСФ съществуват доказателства, че с експозицията на GdCA от линеен тип са свързани и други вредни последици, по-специално плаките по кожата, свързани с гадолиний.
- Клиничните проучвания както по данни от наблюдения, така и интервенционални, за да се преодолеят сериозните опасения от потенциални неврологични ефекти, не се считат за осъществими в разумен срок. Това се дължи на обхвата на потенциалните резултати, представляващи интерес, изискването за дългосрочно проследяване и хетерогенността на пациентската популация, подложена на изследване с ЯМР.
- PRAC разгледа възможностите за мерки за минимизиране на риска. Същевременно, тъй като не може да бъде определена конкретна група пациенти с по-малък риск от натрупване в мозъка или безопасно прагово ниво на задържане в мозъка, ограничаването на употребата на GdCA от линеен тип за определени показания или определени групи пациенти не се счита за подходящо. PRAC също заключи, че съществуват практически трудности за ефективно ограничаване на броя на приложените дози през целия живот на пациента.
- Като взема предвид цялостния профил на безопасност, включително допълнителния потенциален риск от увреждане от натрупването в мозъка и другите тъкани, PRAC счита, че при GdCA от линеен тип за интравенозно приложение, а именно гадобенинова киселина (при

всички показания освен чернодробно изобразяване), гадодамид, гадопентетинова киселина и гадоверсетамид, рисковете превишават ползите.

- PRAC взема предвид, че интравенозните вещества от линеен тип Multihance (гадобенинова киселина) и Primovist (гадоксетинова киселина) претърпяват чернодробно усвояване и следователно имат клинична полза за изобразяване на слабо васкуларизирани чернодробни лезии, особено при изображения със забавена фаза, които не могат да бъдат адекватно проучени с вещества без чернодробно усвояване и по този начин позволяват ранна диагностика на потенциално животозастрашаващи заболявания. Поради това PRAC счита, че в контекста на чернодробното изобразяване ползите от гадобениновата киселина и гадоксетиновата киселина превишават рисковете, свързани с тези продукти.
- По отношение на Magnevist (гадопентетинова киселина) за интраартикуларно инжектиране, предвид ниската доза, ограничения потенциал за многократна експозиция при пациенти и липсата на данни за мозъчно натрупване, PRAC счита, че ползите от този продукт превишават рисковете.

С оглед на горепосоченото, PRAC заключава, че:

Съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи гадобутрол за интравенозно приложение, а именно гадотеринова киселина, гадотеридол, гадоксетинова киселина, гадобенинова киселина за интравенозно приложение при показанието за чернодробно изобразяване, гадотеринова киселина за интраартикуларно приложение и гадопентетинова киселина за интраартикуларно приложение, е благоприятно, при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта:

- промяна на условията на разрешението за употреба за веществото от линеен тип за интраартикуларно приложение, гадопентетинова киселина (Magnevist), и веществата от линеен тип за интравенозно приложение, гадоксетинова киселина (Primovist) и гадобенинова киселина (Multihance), с промени в точки 4.1, 4.2, 4.4 и 5.2 на КХП, включително премахването на показанията,
- промяна на условията на разрешението за употреба за макроцикличните вещества (гадотеридол (Prohance), гадобутрол (Gadovist), гадотеринова киселина (Dotarem и Artirem)) с промени в точки 4.1 и 4.2 на КХП.

Съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи гадобенинова киселина за интравенозно приложение (при всички останали показания освен чернодробното изобразяване), гадодамид, гадопентетинова киселина (IV приложение) и гадоверсетамид, вече не е благоприятно и тези разрешения за употреба трябва да бъдат временно спрени.

За отмяна на временното спиране PRAC препоръчва на ПРУ да предоставят доказателства:

- за клинично важни ползи, които понастоящем не са установени в идентифицирана популация или показание, и които превишават рисковете, свързани с лекарствения продукт.
- или че лекарственият продукт (потенциално модифициран или не) не претърпява значително дехелатиране и не води до задържане на гадолиний в тъканите, включително в мозъка при хора.

## Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

### **Подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC**

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP изразява мнението, че са необходими следните пояснения на основанията и препоръката на PRAC:

Във връзка с твърдението за ранно отнемане на макроцикличните вещества: „макроцикличните вещества показват само преходно увеличение на гадолиний в мозъка и претърпяват ранно отнемане“, CHMP счита, че е достатъчно да се отрази наблюдението, че измерванията на гадолиний в мозъка в продължение на по-дълги периоди показват разлики между линейните и макроцикличните вещества по отношение на натрупване във времето. Следователно това твърдение не се поддържа.

Освен това CHMP разгледа твърдението относно потенциалната вреда, свързана с натрупването на гадолиний в мозъка: *„въпреки че не са доказани неблагоприятни неврологични ефекти като когнитивни или двигателни нарушения, причинени от натрупване на гадолиний в мозъка, данните за дългосрочната безопасност са ограничени. Възможни са вредни ефекти и потенциално взаимодействие с болестни процеси предвид данните, подкрепящи дехелатирането на вещества от линеен тип *in vivo* и известната токсичност на нехелатирания гадолиний на базата на неклинични данни“*. Като се има предвид екстензивната експозиция и липсата на клинични или неклинични неблагоприятни последици от натрупването на гадолиний в мозъка, CHMP счита, че такива вредни ефекти и потенциално взаимодействие с болестни процеси са по-скоро „възможни“, отколкото „вероятни“, тъй като последното би означавало по-голям потенциал за вреда; в този смисъл „все още“ също е премахнато.

Основанието относно кожните плаки *„в допълнение към НСФ, съществуват доказателства, че с експозицията на GdCA от линеен тип са свързани и други вредни последици, по-специално плаките по кожата, свързани с гадолиний“* се основава на ограничен брой случаи и следователно CHMP не го счита за релевантно като основание за временното спиране на някои от IV GdCA от линеен тип.

По отношение на условието за отмяна на временното спиране, ПРУ трябва да представи доказателство *„че продуктът (потенциално модифициран или не) не претърпява значително дехелатиране и не води до задържане на гадолиний в тъканите, включително в мозъка при хора“*, CHMP се съгласява с предложението, но счита за необходимо да се изясни значението на това условие, за да се избегнат недоразумения. Следователно при заболяването не трябва да се споменава *„включително в мозъка при хора“*.

Освен това CHMP се възползва от възможността да изясни, че токсичността на нехелатирания гадолиний, дискутирана в неклиничната част на научните основания по-горе, е наблюдавана при GdCA в кожата и други тъкани (водещи до НСФ и плаки по кожата), за които се счита, че са свързани с гадолиний, освободен от хелатите. Освен това CHMP отбеляза, че промените в листовката за Multihance (гадобенинова киселина) не са били напълно изпълнени в доклада за оценка на PRAC. Правилният текст е представен в приложението към настоящото становище.

## Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- Данните за стабилността, както и *in vitro* и неклиничните проучвания показват, че гадолиний-съдържащите контрастни вещества (GdCA) от линеен тип освобождават гадолиний от лигандните молекули в по-голяма степен от макроцикличните вещества.
- Гадолиний е измерен в мозъка както индиректно чрез проучвания, показващи увеличаване на интензитета на сигнала, така и директно чрез изследвания за измерване на концентрациите на гадолиний с мас-спектрометрия, включително методи, които позволяват локализиране в мозъка (LA-ICP-MS) и разделяне на видове гадолиний (GPC-MS).
- Въз основа на неклинични и клинични данни линейните и макроцикличните вещества имат способността да се разпределят в мозъка. Същевременно, след употребата на вещества от линеен тип, гадолиният се запазва по-дълго на измерими нива и персистира до една година или повече.
- Въпреки че не са доказани неблагоприятни неврологични ефекти като когнитивни или двигателни нарушения, причинени от натрупване на гадолиний в мозъка, данните за дългосрочната безопасност са ограничени. Възможни са вредни ефекти и потенциално взаимодействие с болестни процеси предвид данните, подкрепящи дехелатирането на вещества от линеен тип *in vivo* и известната токсичност на нехелатирания гадолиний на базата на неклинични данни.
- В неклинични и клинични проучвания е съобщено за натрупване на гадолиний в редица други тъкани, включително в черния дроб, бъбреците, мускулите, кожата и костите. Данните твърдо предполагат корелация между потенциала за освобождаване на гадолиний от лиганда и степента на задържане в тези тъкани и органи.
- GdCA от линеен тип са свързани със значителен риск от НСФ, въпреки че настоящите мерки за минимизиране на риска изглеждат ефективни въз основа на докладване на спонтанни нежелани лекарствени реакции.
- Клиничните проучвания както по данни от наблюдения, така и интервенционални, за да се преодолеят сериозните опасения от потенциални неврологични ефекти, не се считат за осъществими в разумен срок. Това се дължи на обхвата на потенциалните резултати, представляващи интерес, изискването за дългосрочно проследяване и хетерогенността на пациентската популация, подложена на изследване с ЯМР.
- СНМР разглежда възможностите за мерки за минимизиране на риска. Същевременно, тъй като не може да бъде определена конкретна група пациенти с по-малък риск от натрупване в мозъка или безопасно прагово ниво на задържане в мозъка, ограничаването на употребата на GdCA от линеен тип за определени показания или определени групи пациенти не се счита за подходящо. СНМР също заключи, че съществуват практически трудности за ефективно ограничаване на броя на приложените дози през целия живот на пациента.
- Като взема предвид цялостния профил на безопасност, включително допълнителния потенциален риск от увреждане от натрупването в мозъка и другите тъкани, СНМР счита, че при GdCA от линеен тип за интравенозно приложение, а именно гадобенинова киселина (при всички показания освен чернодробно изобразяване), гадодамида, гадопентетинова киселина и гадоверсетамид, рисковете превишават ползите.
- СНМР взема предвид, че интравенозните вещества от линеен тип Multihance (гадобенинова киселина) и Primovist (гадоксетинова киселина) претърпяват чернодробно усвояване и

следователно имат клинична полза за изобразяване на слабо васкуларизирани чернодробни лезии, особено при изображения със забавена фаза, които не могат да бъдат адекватно проучени с вещества без чернодробно усвояване и по този начин позволяват ранна диагностика на потенциално животозастрашаващи заболявания. Поради това CHMP счита, че в контекста на чернодробното изобразяване ползите от гадобениновата киселина и гадоксетиновата киселина превишават рисковете, свързани с тези продукти.

- По отношение на Magnevist (гадопентетинова киселина) за интраартикуларно инжектиране, предвид ниската доза, ограничения потенциал за многократна експозиция при пациенти и липсата на данни за мозъчно натрупване, CHMP счита, че ползите от този продукт превишават рисковете.

## Общо заключение

Съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи гадобутрол за интравенозно приложение, а именно гадотеринова киселина, гадотеридол, гадоксетинова киселина, гадобенинова киселина за интравенозно приложение при показанието за чернодробно изобразяване, гадотеринова киселина за интраартикуларно приложение и гадопентетинова киселина за интраартикуларно приложение, е благоприятно, при спазване на измененията в информацията за продукта.

Поради това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи гадобутрол за интравенозно приложение, гадотеринова киселина, гадотеридол, гадоксетинова киселина, гадобенинова киселина за интравенозно приложение при показанието за чернодробно изобразяване, гадотеринова киселина за интраартикуларно приложение и гадопентетинова киселина за интраартикуларно приложение.

Освен това CHMP счита, че съотношението полза/риск за интравенозните лекарствени продукти, съдържащи гадодиамид, гадопентетинова киселина и гадоверсетамид, вече не е благоприятно.

Следователно съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО CHMP препоръчва временно спиране на издаването на разрешения за употреба за интравенозни лекарствени продукти, съдържащи гадодиамид, гадопентетинова киселина и гадоверсетамид.

За отмяна на временното спиране на интравенозните лекарствени продукти, съдържащи гадодиамид, гадопентетинова киселина и гадоверсетамид, притежателят(ите) на разрешение(я) за употреба трябва да представят доказателства:

- за клинично важни ползи, които понастоящем не са установени в идентифицирана популация или показание, и които превишават рисковете, свързани с лекарствения продукт.
- или че лекарственият продуктът (потенциално модифициран или не) не претърпява значително дехелатиране и не води до задържане на гадолиний в тъканите.

Освен това CHMP се съгласява, че съобщенията до медицинските специалисти чрез съвместна DHCP трябва да бъдат изпратени от ПРУ, на които ПРУ са се съгласили.