

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Σύμφωνα με το άρθρο 107 στοιχείο ια) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που εκδόθηκε στις 6 Ιουλίου 2017.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Ιστορικό

Τα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο (GdCA) είναι σύμπλοκα παραμαγνητικού γαδολινίου (III) με διάφορα είδη οργανικών χηλικών μέσων. Χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση της σκιαγραφικής αντίθεσης κατά την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (μαγνητική τομογραφία, MRI) και την αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (μαγνητική αγγειογραφία, MRA). Τα GdCA διακρίνονται ανάλογα με τη δομή τους σε γραμμικά (γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ, γαδομπενικό οξύ, γαδοξετικό οξύ, γαδοβερσεταμίδη) και μακροκυκλικά (γαδοτεριδόλη, γαδοβουτρόλη, γαδοτερικό οξύ), και ανάλογα με το συνολικό φορτίο του συμπλόκου που σχηματίζεται (ιοντικά και μη ιοντικά).

Σε προηγούμενη εξέταση που ολοκληρώθηκε το 2010 κατόπιν παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση GdCA συνδέεται με τον κίνδυνο νεφρογενούς συστημικής ίνωσης (ΝΣΙ), ενός σοβαρού και απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου που προκαλεί ίνωση του δέρματος, των αρθρώσεων και των σπλάγχων σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΝΣΙ εξαρτάται από τον τύπο του GdCA και ταξινόμησε τα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο σε τρεις κατηγορίες κινδύνου όσον αφορά την ανάπτυξη ΝΣΙ (κατηγορία υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου).

Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης δημοσιεύθηκαν αρκετές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, οι οποίες δείχνουν συσσώρευση γαδολινίου κατόπιν χορήγησης GdCA σε ιστούς όπως το ήπαρ, οι νεφροί, οι μύες, το δέρμα και τα οστά. Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις, το γαδολίνιο συσσωρεύεται και στον εγκέφαλο.

Τον Ιανουάριο 2016, στο πλαίσιο της διαδικασίας ενιαίας αξιολόγησης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας, η PRAC επανεξέτασε το σύνολο της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και των δεδομένων σχετικά με τη συσσώρευση γαδολινίου στον εγκέφαλο και εισηγήθηκε να απαλειφθεί από τις πληροφορίες προϊόντος όλων των GdCA η δήλωση ότι το προϊόν δεν διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ζήτησε επίσης από τους ΚΑΚ να επικαιροποιήσουν τις προδιαγραφές ασφαλείας των σχεδίων διαχείρισης κινδύνων των εν λόγω προϊόντων, λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα. Η PRAC έκρινε, πάντως, ότι τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συσσώρευση στον εγκέφαλο και τις κλινικές της συνέπειες απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση στο κατάλληλο πλαίσιο και, ως εκ τούτου, απαιτείται επανεξέταση σε επίπεδο ΕΕ.

Στις 9 Μαρτίου 2016, η Επιτροπή κίνησε τη διαδικασία παραπομπής του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων γαδολινίου και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ, γαδομπενικό οξύ,

γαδοξετικό οξύ, γαδοτεριδόλη, γαδοβουτρόλη, γαδοτερικό οξύ και γαδοβερσεταμίδη στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK.

Οφέλη

Τα οφέλη των GdCA έχουν αποδειχθεί βάσει της ικανότητάς τους να βελτιώνουν την απεικονιστική ποιότητα των MRI σε σύγκριση με τη μη ενίσχυση των απεικονίσεων με σκιαγραφικό, και, συνεπώς, να υποστηρίζουν τη διαγνωστική αξία των MRI για τη διάγνωση τυχόν νόσου, την πρόγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση του ασθενούς για την επίτευξη συγκεκριμένης κλινικής έκβασης. Η ενίσχυση της αντίθεσης έχει αποδειχθεί σημαντική για την ευκρινή απεικόνιση της ανατομίας, της φυσιολογίας και της λειτουργικότητας πολλών και διάφορων τμημάτων του σώματος και εσωτερικών οργάνων, στο πλαίσιο διαγνωστικών ελέγχων για τη διερεύνηση ενός ευρέος φάσματος παθήσεων, περιλαμβανομένων καρκίνων, φλεγμονωδών και εκφυλιστικών νοσημάτων.

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις των GdCA είναι γενικές και αφορούν τη σάρωση/απεικόνιση ολόκληρου του σώματος, ήτοι του συνόλου των οργάνων, εκτός από κάποια GdCA με στοχευμένες ενδείξεις οι οποίες σχετίζονται με τις ιδιαίτερες φυσικοχημικές ιδιότητές τους που επιτρέπουν την ενίσχυση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών.

Για την απεικόνιση του ήπατος, κάποια GdCA παρέχουν τη δυνατότητα απεικόνισης με καθυστέρηση. Στην πραγματικότητα, η ενίσχυση του σήματος του ήπατος κατά τη μαγνητική τομογραφία με GdCA διακρίνεται σε δύο φάσεις:

- τη δυναμική φάση, κατά την οποία όλα τα εγκεκριμένα GdCA ενισχύουν την απεικόνιση του ήπατος και
- την καθυστερημένη φάση που βασίζεται στην επιλεκτική πρόσληψη του GdCA από τα λειτουργούντα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα την ενίσχυση και ευκρινέστερη απεικόνιση του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος και, ταυτόχρονα, την καλύτερη απεικόνιση του περιγράμματος και τον ευχερέστερο εντοπισμό αλλοιώσεων όπως κύστες και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα.

Δύο γραμμικά GdCA, το γαδοξετικό οξύ και το γαδομπενικό οξύ, έχει αποδειχθεί ότι προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα και είναι τα μόνα σκιαγραφικά μέσα που εμφανίζουν ειδική πρόσληψη από το ήπαρ και μπορούν να παράσχουν απεικόνιση τόσο κατά τη δυναμική όσο και κατά την καθυστερημένη φάση. Πρόκειται για σημαντικό κλινικό όφελος, καθώς επιτρέπουν την ενίσχυση της απεικόνισης του ήπατος κατά τη δυναμική φάση για τον εντοπισμό υπεραγγειούμενων ηπατικών αλλοιώσεων και, ταυτόχρονα, τον εντοπισμό αλλοιώσεων οι οποίες είναι ορατές μόνο κατά την καθυστερημένη φάση.

Το γαδοξετικό οξύ εμφανίζει σημαντική πρόσληψη από το ήπαρ, χορηγείται σε μικρή δόση (0,025 mmol/kg βάρους σώματος) και δεν απαιτείται πολύς χρόνος για την έναρξη της σάρωσης στην καθυστερημένη φάση (20 λεπτά). Η κλινική του χρησιμότητα για την απεικόνιση του ήπατος είναι αποδεδειγμένη. Κατά συνέπεια, το γαδοξετικό οξύ θεωρείται ότι παρέχει πρόσθετο όφελος για την αντιμετώπιση του ασθενούς, καθώς η έκθεση στο γαδολίνιο ελαχιστοποιείται λόγω της μικρής χορηγούμενης δόσης, της πολύ σημαντικής πρόσληψης από το ήπαρ και του μικρού χρόνου που απαιτείται για την έναρξη της σάρωσης στην καθυστερημένη φάση.

Το γαδομπενικό οξύ επίσης είναι αποδεδειγμένης κλινικής χρησιμότητας για το ήπαρ και προσλαμβάνεται από αυτό, πλην όμως σε μικρότερο βαθμό, απαιτεί υψηλή δόση (0,05 mmol/kg σωματικού βάρους) και μεγάλο χρόνο για την έναρξη της σάρωσης στην καθυστερημένη φάση (40 λεπτά).

Επιπλέον, δύο προϊόντα GdCA, το γαδοπεντετικό οξύ και το γαδοτερικό οξύ, έχουν εγκριθεί ως σκευάσματα ενδοαρθρικής χρήσης για μαγνητική αρθρογραφία, καθώς μπορούν να ενισχύσουν την απεικόνιση συγκεκριμένων αλλοιώσεων. Χορηγούνται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, περίπου 200 φορές

χαμηλότερες από τα προϊόντα GdCA για ενδοφλέβια χρήση, ενώ η πιθανότητα κατ' επανάληψη έκθεσης των ασθενών στα εν λόγω προϊόντα είναι μικρότερη για την ένδειξη μαγνητικής αρθρογραφίας σε σύγκριση με τις ενδείξεις των προϊόντων για ενδοφλέβια χρήση.

Κίνδυνοι

Μη κλινικά δεδομένα

Τοξικότητα του ελεύθερου γαδολινίου

Η τοξικότητα του ελεύθερου γαδολινίου έχει αποδειχθεί σε μη κλινικές μελέτες, στις δε επιδράσεις του περιλαμβάνονται κυτταρική νέκρωση, ίνωση και αλλοιώσεις που σχετίζονται με την εναπόθεση μετάλλων. Μελέτη in vitro σε νευρώνες επίμυων ανέφερε κυτταροτοξικότητα επαγόμενη από το γαδολίνιο μέσω οξειδωτικής βλάβης. Εξάλλου, παρατηρήθηκαν τοξικές επιδράσεις των GdCA και σε άλλα όργανα, όπως οι νεφροί (με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ΝΣΙ) και το δέρμα (εμφάνιση δερματικών πλακών), οι οποίες θεωρείται ότι συνδέονται με την ελευθέρωση γαδολινίου από τη χηλική ένωση.

Εναπόθεση γαδολινίου στον εγκέφαλο

Επί του παρόντος υπάρχει σωρεία στοιχείων στη βιβλιογραφία που αποδεικνύουν ότι το γαδολίνιο εναποτίθεται στον εγκέφαλο. Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις από πειραματικά μοντέλα επίμυων που αποδεικνύουν ενίσχυση του T1-σταθμισμένου σήματος των εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικών πυρήνων – του αντίστοιχου του οδοντωτού πυρήνα στον άνθρωπο– μετά από χορήγηση γραμμικών σκιαγραφικών μέσων. Η ενίσχυση του σήματος μετά από χορήγηση gadobenate dimeglumine (Multihance) ή γαδοπεντενικής διμεγλουμίνης (Magnevist) εμφανίζεται πιο προοδευτικά σε σύγκριση με τη γαδοδιαμίδα. Δεν παρατηρήθηκε ενίσχυση με τη χορήγηση gadoterate meglumine (Dotarem).

Προσπάθεια χαρακτηρισμού και ποσοτικοποίησης της εναποτιθέμενης ποσότητας γαδολινίου στον εγκέφαλο έγινε και στο πλαίσιο άλλων μελετών. Σε μελέτες σε επίμυες, το εναπομείναν Gd που βρέθηκε στον εγκέφαλο των επίμυων έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση γραμμικών GdCA ήταν παρόν σε τουλάχιστον 3 διακριτές μορφές – διαλυτά μικρά μόρια (πιθανόν ακέραια μόρια GdCA), διαλυτά μακρομόρια και, ως επί το πλείστον, σε αδιάλυτη μορφή. Τα διαλυτά κλάσματα στον εγκέφαλο ζώων που λάμβαναν γραμμικούς παράγοντες περιείχαν ένα ποσοστό μακρομορίων. Μακρομόρια με δεσμευμένο γαδολίνιο δεν εντοπίστηκαν στον εγκέφαλο ζώων που λάμβαναν μακροκυκλικούς παράγοντες. Διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη ποσότητα γαδολινίου ανακτήθηκε από τον εγκεφαλικό ιστό των επίμυων μετά από χορήγηση γαδοδιαμίδης, ενώ ακολούθησαν τα gadobenate και gadopentetate.

Σε μελέτη σε επίμυες επιβεβαιώθηκε επίσης το εύρημα ότι το δοσοεξαρτώμενο επίπεδο Gd στον εγκέφαλο, για γραμμικά σκιαγραφικά μέσα, σχετίζεται πιθανότατα με την αθροιστική δόση και όχι τόσο με μια άπαξ μεγάλη δόση ή με επαναλαμβανόμενες μικρές δόσεις.

Τα δεδομένα από μη κλινικές μελέτες εγκεφαλικού ιστού με ηλεκτρονική μικροσκοπία φανερώνουν επίσης την παρουσία νηματοειδών εναποθέσεων Gd με υψηλή πυκνότητα ηλεκτρονίων στις περιοχές όπου παρατηρείται υπερένταση του T1-σταθμισμένου σήματος κατόπιν χορήγησης γαδοδιαμίδης.

Μη κλινικά δεδομένα φανερώνουν επίσης πιθανότητα ελευθέρωσης γαδολινίου από τον χηλικό υποκαταστάτη στον εγκέφαλο για τα γραμμικά GdCA. Πιθανότητα απελευθέρωσης από τον χηλικό υποκαταστάτη δεν φαίνεται να υπάρχει στα μακροκυκλικά GdCA. Το δεσμευμένο σε μακρομόρια γαδολίνιο αναμένεται να έχει υψηλότερη σταθερά χαλάρωσης και την ικανότητα να παράγει T1-σταθμισμένο σήμα σε χαμηλή συγκέντρωση.

Οι ακριβείς μοριακές μορφές του Gd όταν είναι δεσμευμένο σε διαλυτά μακρομόρια δεν είναι γνωστές. Εικάζεται όμως ότι τα μακρομόρια δημιουργούν δεσμό με ένα ιόν Gd^{3+} που έχει διασπαστεί από το σύμπλοκο.

Η αυξημένη πιθανότητα ελευθέρωσης γαδολινίου στον εγκέφαλο είναι αναμενόμενη για τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα, που έχουν μικρότερη κινητική και θερμοδυναμική σταθερότητα και, επομένως, είναι πιο επιρρεπή στην ελευθέρωση γαδολινίου στον περιβάλλοντα ιστό. Είναι εύλογο να υποθεθεί ότι το γαδολίνιο μπορεί να ελευθερώνεται από γραμμικά GdCA και να δημιουργεί δεσμό με μακρομόρια στον ανθρώπινο εγκέφαλο, κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται στον εγκέφαλο των τρωκτικών.

Διάρκεια κατακράτησης γαδολινίου στον εγκέφαλο

Για τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα που αξιολογήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες, η ένταση του T1-σταθμισμένου σήματος των εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικών πυρήνων αποδείχθηκε ότι παραμένει αμείωτη για τουλάχιστον 1 έτος. Μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη χορήγηση γαδοδιαμίδης κατέδειξαν ότι τα απόλυτα χαμηλά επίπεδα γαδολινίου στον εγκέφαλο παρατηρούνταν μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση. Τα επίπεδα παρέμεναν χαμηλά 20 εβδομάδες αργότερα, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία περαιτέρω μείωση 50 εβδομάδες αργότερα, το οποίο σημαίνει ότι δεν αποκλείεται η μακροχρόνια κατακράτηση γαδολινίου στον εγκέφαλο, εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις κάθαρσης μέχρι και έναν χρόνο αργότερα. Η παρουσία Gd στον εγκέφαλο έπειτα από την τελευταία χορήγηση άλλων γραμμικών σκιαγραφικών μέσων (γαδοπεντετικού οξέος και γαδομπενικού οξέος) επίσης παρέμεινε σε αμετάβλητα επίπεδα έπειτα από το ίδιο χρονικό διάστημα.

Στα μακροκυκλικά σκιαγραφικά δεν παρατηρήθηκε παρά μόνον μια παροδική αύξηση στην ένταση του T1-σταθμισμένου σήματος και στη συγκέντρωση γαδολινίου (οι μετρήσεις έγιναν με ICP-MS¹ και, συνεπώς, δεν έγινε διάκριση της μοριακής μορφής του Gd). Σύμφωνα με άλλη μελέτη, ένα έτος μετά τη χορήγηση γαδοτερικού οξέος (μακροκυκλικού σκιαγραφικού), τα επίπεδα Gd στον εγκέφαλο είναι περισσότερο από 30 φορές χαμηλότερα σε σύγκριση με τη χορήγηση γαδοδιαμίδης (γραμμικού σκιαγραφικού).

Σύμφωνα με άλλη μελέτη, η χορήγηση των γραμμικών GdCA γαδοδιαμίδης και γαδομπενικού οξέος απευθείας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη ένταση του σήματος των εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικών πυρήνων σε επίμυες έως και 5 εβδομάδες μετά τη χορήγηση. Με το μακροκυκλικό σκιαγραφικό γαδοβουτρόλη δεν παρατηρήθηκε υπερένταση μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Ως εκ τούτου, τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι τα γραμμικά σκιαγραφικά εναποτίθενται στον εγκέφαλο, κατακρατούνται και παραμένουν εκεί για διάστημα τουλάχιστον ενός έτους. Με βάση τα δεδομένα, τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά επίσης εναποτίθενται στον εγκέφαλο, πλην όμως παρατηρείται παροδική μόνο αύξηση του Gd και υφίστανται ταχεία απόπλυση.

Κλινικά δεδομένα

Συσσώρευση στον εγκέφαλο

Ενίσχυση του οδοντωτού πυρήνα και της ωχράς σφαίρας σε μη ενισχυμένες απεικονίσεις με μαγνητική τομογραφία έπειτα από προηγούμενη χρήση γραμμικών GdCA έχει παρατηρηθεί σε πολλαπλές μελέτες στον άνθρωπο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση του αριθμού των εκθέσεων σε γραμμικά GdCA και των μεταβολών της έντασης του σήματος. Η σχέση αυτή ενισχύει περαιτέρω την ερμηνεία των μελετών με MRI ως απόδειξη ότι υπάρχει σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ της συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο και της έκθεσης σε GdCA.

¹ ICP-MS: φασματομετρία μάζας επαγωγικώς συζευγμένου πλάσματος

Η ενίσχυση του T1-σταθμισμένου σήματος τεκμηριώθηκε σε πλήθος μη κλινικών και κλινικών μελετών, καταδεικνύοντας τη συνεκτικότητα των δεδομένων από μελέτες σε μύες, επίμυες και ανθρώπους, γεγονός που επιβεβαιώνει την αξιοπιστία των ευρημάτων περί αύξησης της έντασης του σήματος.

Σε πιο πρόσφατες μελέτες με MRI τεκμηριώνεται αύξηση της έντασης του σήματος στον εγκέφαλο με μακροκυκλικά GdCA, το οποίο σημαίνει ότι και με αυτά τα σκιαγραφικά μέσα μπορεί επίσης να εναποτίθεται γαδολίνιο στον εγκέφαλο. Ωστόσο, οι εν λόγω μελέτες έχουν σημαντικούς περιορισμούς (π.χ. δεν μπορεί να αποκλειστεί η έκθεση σε γραμμικά GdCA πριν από το διάστημα της μελέτης) και, ως εκ τούτου, δεν αποδεικνύουν αιτιακή σχέση για τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά.

Δεδομένα από μεταθανάτια δείγματα ιστών φανερώνουν ότι η υψηλότερη συγκέντρωση γαδολινίου στον εγκέφαλο παρατηρείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εκτεθεί πολλές φορές σε γαδοδιαμίδη, το οποίο σημαίνει ότι ο αριθμός των δόσεων που έλαβαν επηρέασε την εναπόθεση γαδολινίου. Στη μελέτη διαπιστώνεται επίσης ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβολές της έντασης του σήματος και στην ποσότητα γαδολινίου που ανιχνεύεται με ICP-MS.

Οι μακροχρόνιες κλινικές συνέπειες της εν λόγω κατακράτησης γαδολινίου δεν είναι γνωστές επί του παρόντος. Παρότι μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί ότι η συσσώρευση γαδολινίου στον εγκέφαλο προκαλεί ανεπιθύμητες νευρολογικές ενέργειες, ωστόσο τα δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας είναι περιορισμένα. Είναι εύλογο να υπάρχουν επιβλαβείς συνέπειες και πιθανή αλληλεπίδραση με νοσογόνες εξεργασίες, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας που φανερώνουν διάσπαση των γραμμικών παραγόντων in vivo και τη γνωστή τοξικότητα του ελεύθερου γαδολινίου. Βάσει όσων είναι γνωστά για τη λειτουργία των περιοχών του εγκεφάλου που επηρεάζονται (περιλαμβανομένου του οδοντωτού πυρήνα και της ωχράς σφαίρας), οι εν λόγω επιδράσεις θα μπορούσαν να αφορούν τη λεπτή κινητικότητα ή την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, ιδίως σε ασθενείς με εξελισσόμενη νευρολογική νόσο η οποία μπορεί να τις συγκαλύπτει. Οι επιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν με καθυστέρηση και να είναι δυσδιάκριτες.

Εξάλλου, εκφράζεται η ανησυχία ότι η εναπόθεση γαδολινίου θα μπορούσε να επιδεινώσει υπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί συσσώρευση σε φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Το θέμα αυτό συζητήθηκε με κλινικούς εμπειρογνώμονες στο πλαίσιο συνεδρίασης της ειδικής ομάδας εμπειρογνώμωνων, η οποία επιβεβαίωσε την πιθανότητα συσχέτισης, η οποία όμως δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα. Οι εμπειρογνώμονες δήλωσαν επίσης ότι είναι εύλογο κάποιες ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες να συνδέονται με την κατακράτηση γαδολινίου στον εγκέφαλο.

Εκφράστηκε επίσης η ανησυχία ότι το γαδολίνιο που εναποτίθεται σε κάποιους ιστούς, ιδίως στον οστικό ιστό, μπορεί να εκλυθεί σε μεταγενέστερο στάδιο, π.χ. με την απώλεια οστικής πυκνότητας λόγω γήρατος ή κατά την κύηση/γαλουχία, εκθέτοντας τον ασθενή σε περαιτέρω συστηματική κατανομή του γαδολινίου.

Αντίκτυπος της νεφρικής δυσλειτουργίας

Η κύρια οδός απέκκρισης των GdCA είναι η νεφρική, ο δε παρατεταμένος χρόνος αποβολής λόγω σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας θεωρητικά θα μπορούσε να αυξάνει την πιθανότητα συσσώρευσής τους στον εγκεφαλικό ιστό.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δεν συνιστά αναγκαία προϋπόθεση για την αύξηση της υπερέντασης του σήματος στον εγκέφαλο, πλην όμως αυξάνει την έκταση της συσσώρευσης στον εγκέφαλο και την υπερένταση του σήματος.

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι επίσης γνωστό ότι αυξάνει τη μακροχρόνια κατακράτηση Gd στους επίμυες, εύρημα που συνάδει με την τάση των GdCA να ελευθερώνουν Gd in vivo. Η κατ' επανάληψη

χορήγηση γαδοδιαμίδης σε επίμυες με νεφρική ανεπάρκεια συσχετίστηκε με αύξηση της έντασης του T1-σταθμισμένου σήματος των εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικών πυρήνων σε σύγκριση με τους μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ως εκ τούτου, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η νεφρική δυσλειτουργία δεν αποτελεί προϋπόθεση για την εναπόθεση Gd, μπορεί ωστόσο να αυξήσει την ποσότητα του Gd που εναποτίθεται στον εγκέφαλο.

Άλλες πτυχές σχετικές με την ασφάλεια

Νεφρογενής συστηματική ίνωση (ΝΣΙ)

Η ελευθέρωση γαδολίνιου σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρογενή συστηματική ίνωση (ΝΣΙ), ένα σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που προκαλεί ίνωση του δέρματος, των αρθρώσεων και των σπλάγχχνων. Όλα τα GdCA απεκκρίνονται σε κάποιο βαθμό μέσω των νεφρών –ο βαθμός αυτός μπορεί να κυμαίνεται από 50% για το γαδοξετικό οξύ έως 100% για την πλειονότητα των άλλων προϊόντων αυτής της κατηγορίας. Συνεπώς, η απέκκριση των GdCA μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ο παρατεταμένος χρόνος απέκκρισης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και η ελευθέρωση γαδολίνιου από τα GdCA είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ΝΣΙ.

Τα προϊόντα που περιέχουν γαδολίνιο έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ, στις δε πληροφορίες προϊόντος έχουν συμπεριληφθεί προειδοποιήσεις και περιορισμοί της χρήσης των προϊόντων υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ από ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και αντένδειξη των προϊόντων υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή οξεία νεφρική βλάβη και χρήση εναλλακτικών προϊόντων χαμηλού κινδύνου.

Τα γραμμικά GdCA συνδέονται με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ΝΣΙ. Τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου φαίνεται να είναι αποτελεσματικά βάσει των ετήσιων επισκοπήσεων των αυθόρμητων αναφορών περιστατικών.

Υπερευαισθησία

Η υπερευαισθησία ή οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στα GdCA εκδηλώνονται με ποικίλα κλινικά σημεία και συμπτώματα. Πολλά εξ αυτών είναι συχνές αλλά συνήθως όχι σοβαρές αντιδράσεις, όπως εξανθήματα, κνίδωση και εξάψεις. Το απόλυτο ποσοστό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα GdCA είναι χαμηλό και, σύμφωνα με τις μελέτες, κυμαίνεται από περίπου 0,01% έως 0,001%. Στη συντριπτική πλειονότητά τους, οι εν λόγω αντιδράσεις δεν είναι σοβαρές, με ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών να εκδηλώνουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Δεν υπάρχουν στοιχεία τα οποία να αποδεικνύουν πραγματική διαφορά στο ποσοστό αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή άλλων οξείων αντιδράσεων που συνδέονται με τα GdCA ή διαφορά στο ποσοστό θανατηφόρων αντιδράσεων υπερευαισθησίας μεταξύ των παραγόντων αυτής της κατηγορίας.

Συνδεόμενες με το γαδολίνιο δερματικές πλάκες

Σε ασθενείς οι οποίοι κατά τα λοιπά δεν εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης, έχουν αναφερθεί δερματικές πλάκες οι οποίες στην ιστολογική εξέταση αποκάλυψαν σκληρωτικά σώματα και συνδέονται με κάποια σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο.

Δυνατότητα διεξαγωγής κλινικών μελετών

Η PRAC εξέτασε το ενδεχόμενο διεξαγωγής κλινικών μελετών για να εξεταστούν πλήρως οι σοβαρές ανησυχίες για εύλογες νευρολογικές επιδράσεις. Οι εν λόγω μελέτες κρίνονται μάλλον ανέφικτες,

δεδομένης της ανομοιογένειας του πληθυσμού των ασθενών που υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία.

Οι κλινικές μελέτες παρατήρησης θα έχουν περιορισμούς, διότι οι μετρήσεις των ανεπιθύμητων γνωστικών ή κινητικών νευρολογικών ενεργειών μπορεί να γίνονται με μεθόδους που δεν καλύπτονται από τις τυποποιημένες μεθόδους ή να μην γίνονται συστηματικά και, συνεπώς, μπορεί να μην είναι ούτε αξιόπιστες ούτε έγκυρες.

Οι παρεμβατικές κλινικές μελέτες για τη σύγκριση των διαφόρων προϊόντων θα μπορούσαν να θεωρηθούν αντιδεδοντολογικές.

Για τον σχεδιασμό τυχόν μελλοντικής κλινικής μελέτης με σκοπό τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας των GdCA σε ασθενείς θα απαιτηθεί μεγάλος αριθμός ασθενών για την επίτευξη της απαιτούμενης στατιστικής ισχύος για την ανίχνευση μικρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις γνωστικές λειτουργίες (γνωστικές διαταραχές) ή τις κινητικές λειτουργίες (λεπτή κινητικότητα). Μελέτες μακροπρόθεσμης ασφάλειας του είδους αυτού είναι μάλλον ανέφικτο να πραγματοποιηθούν σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος συσσώρευσης Gd στον εγκέφαλο και οι πιθανές συναφείς βλάβες από τα γραμμικά GdCA, η PRAC εξέτασε μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως προειδοποιήσεις στην ΠΧΠ, αντενδείξεις και άλλα πρόσθετα μέτρα.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που δεν θα εμφανίσει κατακράτηση Gd στον εγκέφαλο, δεδομένου ότι τόσο τα παιδιά όσο και οι ενήλικες αναμένεται να συσσωρεύσουν Gd στον εγκέφαλο. Επίσης, η PRAC δεν ήταν σε θέση να καθορίσει ασφαλές όριο έκθεσης στο γαδολίνιο ή κατακράτησης γαδολινίου στον εγκέφαλο, ούτε να καθορίσει κάποιο χρονικό διάστημα εντός του οποίου θα μπορούσε να εκδηλωθεί ανεπιθύμητη ενέργεια.

Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι η χρήση γραμμικών GdCA μόνο για συγκεκριμένες ενδείξεις ή σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών δεν είναι αιτιολογημένη και θα άφηνε τους ασθενείς εκτεθειμένους στον κίνδυνο συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο, τα δε μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου όπως οι προειδοποιήσεις στην ΠΧΠ ή άλλες αντενδείξεις δεν θα περιόριζαν την έκθεση σε γραμμικά GdCA, δεδομένου ότι δεν έχει θεσπιστεί ασφαλές επίπεδο συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο.

Η PRAC εξέτασε επίσης το ενδεχόμενο να περιορίσει τον αριθμό των δόσεων που λαμβάνουν οι ασθενείς και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν πρακτικές δυσκολίες για τον περιορισμό των δόσεων, δεδομένου ότι δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί ποιο σκιαγραφικό μέσο χορηγήθηκε στο παρελθόν στον ασθενή ούτε να διασφαλιστεί στην πράξη ο περιορισμός του αριθμού των χορηγούμενων δόσεων καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς.

Σχέση οφέλους–κινδύνου

Ενδοφλέβια γραμμικά σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο (GdCA)

Λαμβάνοντας υπόψη α) τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα γραμμικά GdCA ελευθερώνουν Gd από τα μόρια του χηλικού υποκαταστάτη λόγω μικρής κινητικής και θερμοδυναμικής σταθερότητας, β) τη γνωστή τοξικότητα του ελεύθερου γαδολινίου, γ) τα στοιχεία που καταδεικνύουν την ικανότητα των γραμμικών GdCA να κατανέμονται και να συσσωρεύονται στον εγκέφαλο, δ) το γεγονός ότι τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα κατακρατούνται και παραμένουν στον εγκέφαλο για τουλάχιστον ένα έτος και ε) την εναπόθεση σε άλλους ιστούς όπου προκαλούν συναφείς βλάβες, η PRAC έκρινε ότι υπάρχουν εύλογες και σοβαρές ανησυχίες όσον αφορά πιθανές νευρολογικές βλάβες που συνδέονται με τη συσσώρευση γαδολινίου στον εγκέφαλο. Λαμβάνοντας υπόψη τις περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται

(περιλαμβανομένου του οδοντωτού πυρήνα και της ωχράς σφαίρας), οι πιθανές νευρολογικές επιδράσεις θα μπορούσαν να αφορούν τη λεπτή κινητικότητα ή την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, ιδίως σε ασθενείς με εξελισσόμενη νευρολογική νόσο η οποία μπορεί να συγκαλύπτει τις εν λόγω επιδράσεις.

Ως απάντηση στις σοβαρές ανησυχίες για πιθανές νευρολογικές επιδράσεις, η PRAC εξέτασε τη δυνατότητα διενέργειας κλινικών μελετών ασφάλειας, τόσο παρατήρησης όσο και παρεμβατικές, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μελέτες του είδους αυτού είναι ανέφικτο να πραγματοποιηθούν σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Περαιτέρω, καθώς δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί ομάδα ασθενών με μικρότερο κίνδυνο συσσώρευσης στον εγκέφαλο ή ασφαλές όριο κατακράτησης στον εγκέφαλο, η χρήση γραμμικών GdCA μόνο για συγκεκριμένες ενδείξεις ή σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών κρίθηκε ότι δεν ενδείκνυται. Εξάλλου, υπάρχουν πρακτικές δυσκολίες για τον περιορισμό των χορηγούμενων δόσεων καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς και, επομένως, δεν θα μπορούσε να εφαρμοστεί αποτελεσματικά.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τις σοβαρές ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές νευρολογικές βλάβες, την εναπόθεση σε άλλους ιστούς και τους πιθανούς κινδύνους που αυτή εγκυμονεί και τους ήδη αναγνωρισμένους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση γραμμικών GdCA (μεταξύ άλλων του σημαντικού κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ και συνδεδόμενων με το γαδολίνιο δερματικών πλακών), η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη από την ενίσχυση των εικόνων της μαγνητικής τομογραφίας δεν υπερτερούν των γνωστών και των πιθανών κινδύνων των εν λόγω προϊόντων.

Η PRAC εξέτασε επίσης τα δύο γραμμικά GdCA, ήτοι το γαδοξετικό οξύ και το γαδομπενικό οξύ, ως προς την ένδειξη ηπατικής απεικόνισης. Τα εν λόγω προϊόντα προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα και επιτρέπουν την ενίσχυση της απεικόνισης τόσο κατά τη δυναμική όσο και κατά την καθυστερημένη φάση, για τον εντοπισμό υπεραγγειούμενων ηπατικών αλλοιώσεων αλλά και αλλοιώσεων οι οποίες είναι ορατές μόνο κατά την καθυστερημένη φάση.

Για το γαδομπενικό οξύ, από τις διαθέσιμες μελέτες δεν προκύπτουν διαφορές όσον αφορά τη σταθερά χαλάρωσης, την ποιότητα της εικόνας και τις τεχνικές επιδόσεις. Το γαδομπενικό οξύ προσλαμβάνεται από το ήπαρ. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της πρόσληψης από το ήπαρ, την απαιτούμενη υψηλή δόση (0,05 mmol/kg σωματικού βάρους) και τον μεγάλο χρόνο για την έναρξη της σάρωσης στην καθυστερημένη φάση (40 λεπτά), η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη από τα προϊόντα που περιέχουν γαδομπενικό οξύ για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, περιλαμβανομένης της ηπατικής απεικόνισης, δεν υπερτερούν των πιθανών και των αναγνωρισμένων κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση τους.

Για το γραμμικό σκιαγραφικό γαδοξετικό οξύ, που έχει αποδεδειγμένη κλινική χρησιμότητα για την ηπατική απεικόνιση, λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική πρόσληψή του από το ήπαρ, τη χορήγησή του σε μικρή δόση (0,025 mmol/kg σωματικού βάρους) και τον μικρό χρόνο για την έναρξη της σάρωσης στην καθυστερημένη φάση (20 λεπτά), η PRAC έκρινε ότι παρέχεται πρόσθετο όφελος για την αντιμετώπιση του ασθενούς, με ελαχιστοποιημένη έκθεση στο γαδολίνιο λόγω της μικρής χορηγούμενης δόσης και του μικρού χρόνου καθυστέρησης. Συνεπώς, τα οφέλη του γαδοξετικού οξέος υπερτερούν των κινδύνων.

Μακροκυκλικά GdCA

Τα μακροκυκλικά GdCA έχουν πολύ μικρή πιθανότητα κατακράτησης γαδολινίου στους ιστούς, είναι πολύ σταθερά και παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο διάσπασης. Παρότι με τα σκιαγραφικά αυτά παρατηρήθηκε βραχυπρόθεσμα συσσώρευση, βάσει των αυξήσεων της έντασης του T1-σταθμισμένου σήματος και των μετρήσεων του γαδολινίου στον εγκέφαλο (πιθανόν με τη μορφή ακέραιων μορίων GdCA), δεν παρατηρήθηκε μακροχρόνια εναπόθεσή τους στον εγκέφαλο. Για τα εν λόγω προϊόντα, η PRAC έκρινε ότι μπορεί να γίνει διαχείριση του κινδύνου μέσω περιορισμών στη χρήση, στην ελάχιστη δόση που προσφέρει επαρκή ενίσχυση για διαγνωστικούς σκοπούς και μέσω κατάλληλης προειδοποίησης

στις πληροφορίες προϊόντος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο και σε άλλα όργανα και ιστούς.

Επιπλέον, τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά μέσα συνδέονται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ΝΣΙ.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη των μακροκυκλικών σκιαγραφικών υπερτερούν των κινδύνων.

Ενδοαρθρικά προϊόντα GdCA

Τα ενδοαρθρικά προϊόντα που περιέχουν γαδοπεντετικό οξύ και γαδοτερικό οξύ χορηγούνται σε πολύ χαμηλές δόσεις και παρουσιάζουν μικρό κίνδυνο συσσώρευσης στους ιστούς. Εξάλλου, είναι εξαιρετικά απίθανη η επαναλαμβανόμενη χρήση των εν λόγω προϊόντων. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη των προϊόντων αυτών υπερτερούν των κινδύνων.

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά από την έκδοση της σύστασης της PRAC κατά τη διάρκεια της συνεδρίασής της τον Μάρτιο του 2017, δύο ΚΑΚ (Bracco και GE Healthcare) εξέφρασαν τη διαφωνία τους ως προς την αρχική σύσταση της PRAC.

Η PRAC επιβεβαίωσε ότι στο πλαίσιο τις αρχικής διαδικασίας παραπομπής είχε λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ. Παρά το γεγονός αυτό, και λαμβάνοντας υπόψη την αναλυτική αιτιολόγηση των ΚΑΚ, η PRAC διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης.

Συμπέρασμα της PRAC σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η PRAC έλαβε υπόψη την αναλυτική αιτιολόγηση που υπέβαλαν οι ΚΑΚ στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας επανεξέτασης και τα επιστημονικά δεδομένα στα οποία βασίζεται η αιτιολόγηση.

Συσσώρευση Gd στον εγκέφαλο

Όσον αφορά τον ισχυρισμό ότι δεν ελευθερώνεται σχεδόν καθόλου Gd από τη γαδοδιαμίδα στο σώμα, η PRAC σημειώνει ότι στους 37°C στον ανθρώπινο ορό το Gd αποσυνδέεται τάχιστα από το χηλικό μέσο in vitro (Frenzel και συν. 2008). Η PRAC θεωρεί εξαιρετικά απίθανο η ελευθέρωση Gd από τη γαδοδιαμίδα να είναι βραδύτερη in vivo απ' ό,τι in vitro. Η μεγαλύτερη σταθερότητα in vivo απ' ό,τι in vitro προϋποθέτει την ύπαρξη σταθεροποιητικών παραγόντων in vivo. Ωστόσο, οι ΚΑΚ δεν έχουν υποβάλει στοιχεία τα οποία να αποδεικνύουν αυξημένη σταθερότητα του συμπλόκου Gd στον οργανισμό.

Πολλά σκευάσματα, ιδίως γραμμικών σκιαγραφικών γαδολινίου, περιέχουν πλεόνασμα ελεύθερων χηλικών παραγόντων προκειμένου να δεσμεύεται τάχιστα το Gd που ελευθερώνεται. Αυτό δείχνει σαφώς ότι η πιθανότητα διάσπασης του συμπλόκου στον οργανισμό αποτελεί αναγνωρισμένο φαινόμενο. Στον οργανισμό μπορεί να προκύψει αυθόρμητη ελευθέρωση Gd από τον χηλικό παράγοντα, ανταγωνισμός μεταξύ Gd και άλλων μετάλλων (π.χ. σε περιοχές του εγκεφάλου με υψηλή συγκέντρωση μετάλλων), καθώς και ανταγωνισμός του χηλικού παράγοντα με άλλα χηλικά μέσα (π.χ. μακρομόρια). Ως ανταγωνιστικά μέταλλα που μπορούν να ελευθερώσουν Gd αναφέρονται ιδίως ο ψευδάργυρος, ο χαλκός και ο σίδηρος (Frenzel και συν., 2008). Γλυκοζαμινογλυκάνες όπως η ηπαρίνη μπορούν να δεσμεύσουν Gd και, ως εκ τούτου, να το αποσπάσουν από το φαρμακολογικό χηλικό του. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να αναπαραχθούν in vitro και μειώνουν περαιτέρω τη σταθερότητα του συμπλόκου του GdCA in vivo.

Όσον αφορά την εγκυρότητα μιας μελέτης κατανομής ex vivo των Frenzel και συν. (2017), η PRAC αναγνωρίζει μεν ότι η μελέτη δεν συμβάλλει στην κατανόηση της επακριβούς μορφής με την οποία

εναποτίθενται στον οργανισμό τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου, ωστόσο θεωρεί ότι η μελέτη επιβεβαιώνει, όπως και άλλες μελέτες, ότι τα γραμμικά χηλικά μέσα έχουν ως αποτέλεσμα την εναπόθεση μεγαλύτερης ποσότητας Gd και ότι παρατηρείται διαφορά μεταξύ γραμμικών και μακροκυκλικών χηλικών μέσων όσον αφορά τη δημιουργία δεσμών με αδιάλυτα μακροκύτταρα. Σε ποικίλα πειράματα (περιλαμβανομένων των Port και συν. 2009, Sieber και συν. 2008) φάνηκε ότι δεν δημιουργούνται ισχυροί δεσμοί των γραμμικών χηλικών μέσων με το Gd, γεγονός που καθιστά απίθανο το σύμπλοκο να είναι απολύτως σταθερό *in vivo*.

Όσον αφορά τον ισχυρισμό των ΚΑΚ ότι τα γραμμικά GdCA δεν προκαλούν σημαντικότερη κατακράτηση Gd ούτε εμφανίζουν βραδύτερη έκλυση από τον εγκεφαλικό ιστό σε σύγκριση με τα μακροκυκλικά GdCA, η PRAC θεωρεί ότι η μελέτη των McDonald και συν. (2017), που επιβεβαιώνει την υπερένταση του T1-σταθμισμένου σήματος του έξω οδοντωτού πυρήνα στον επίμυ μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση μακροκυκλικών σκιαγραφικών (Gadovist και Prohance), πάσχει από πλήθος αδυναμίες:

- Ανιχνεύθηκε ανίσχυρο σήμα σε μια περιοχή του εγκεφάλου η οποία, κατά τους McDonald και συν., θεωρείται ότι αντιστοιχεί στον οδοντωτό πυρήνα, πλην όμως η ταύτιση αυτή δεν είναι πειστική αν εξετάσει κανείς τους αριθμούς που παρατίθενται.
- Το σχήμα και το μέγεθος του σήματος στην T1-σταθμισμένη απεικόνιση διαφέρει σημαντικά από το σχήμα του σήματος που αναφέρουν δύο άλλες πρόσφατες δημοσιεύσεις (Jost και συν., 2016 και Robert και συν., 2015), ενώ δεν είναι απολύτως σαφές εάν η περιοχή του ενισχυμένου σήματος αντιστοιχεί πράγματι στον οδοντωτό πυρήνα ή σε άλλη περιοχή του εγκεφάλου.
- Η κατακράτηση Gd μελετήθηκε μάλλον νωρίς (μία εβδομάδα μετά την τελευταία χορήγηση) και, επομένως, το ανιχνευθέν Gd μπορεί να μην αντιπροσωπεύει τη μορφή στην οποία εναποτίθεται μακροπρόθεσμα. Οι Smith και συν. 2017 αναφέρουν ότι το εναποτεθέν Gd συνεχίζει να μειώνεται έπειτα από μία εβδομάδα και, άρα, προφανώς υπάρχει ένα απόθεμα το οποίο εναποτίθεται παροδικά και διαφέρει από το υλικό που παραμένει επί μακρόν.
- Η μάλλον υψηλή και η ιδιαίτερα υψηλή διακύμανση της συγκέντρωσης του Gd στους ιστούς των ζώων μαρτύρων, στα οποία χορηγήθηκε αλατούχο ύδωρ. Όλα τα ζώα θα έπρεπε να πίνουν νερό από την ίδια πηγή.
- Εξάλλου, μετά τη χορήγηση GdCA αναδείχθηκαν πυκνές εναποθέσεις σε διάφορους ιστούς κατά την ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης (ΗΜΔ), οι οποίες θεωρήθηκαν εναποθέσεις Gd. Δεν είναι απολύτως σαφής ο βαθμός αξιοπιστίας της μεθόδου ποσοτικοποίησης του Gd στους ιστούς.
- Ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα Gd με έντονη διακύμανση μεταξύ των ατόμων στα ζώα μάρτυρες στα οποία χορηγήθηκε αλατούχο ύδωρ, την οποία οι συγγραφείς δεν κατόρθωσαν να ερμηνεύσουν ικανοποιητικά. Επισημαίνεται ότι οι McDonald και συν. (2017) αναφέρουν πολύ μικρή εναπόθεση Gd. Περιγράφουν, ωστόσο, ότι κατά την ΗΜΔ βρέθηκαν μάζες με υψηλή πυκνότητα ηλεκτρονίων σε ιστούς ζώων στα οποία είχε χορηγηθεί ProHance, οι οποίες αρχικά θεωρήθηκαν εναποθέσεις Gd, προφανώς διότι προσομοίαζαν με τέτοιες. Παρά ταύτα, οι περαιτέρω αναλύσεις αποκάλυψαν ότι δεν περιείχαν Gd και, έτσι, θεωρήθηκε ότι το επίπεδο Gd στους ιστούς ήταν χαμηλό, χωρίς να τεθεί το ερώτημα τι θα μπορούσαν να είναι αυτές οι πυκνές δομές. Εξάλλου, η τυπική απόκλιση της περιεκτικότητας Gd στον εγκέφαλο ήταν εξαιρετικά υψηλή στην περίπτωση του Gadovist. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις αφήνουν ανοικτό το ενδεχόμενο η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του Gd να είναι αναξιόπιστη υπό συγκεκριμένες συνθήκες.

Με όλες αυτές τις αβεβαιότητες, δεν είναι δυνατόν να αντληθούν συμπεράσματα σχετικά με τη διαφορετική ή την παρεμφερή συμπεριφορά των διαφόρων σκιαγραφικών μέσων που μελέτησαν οι McDonald και συν.

Η PRAC σημειώνει επίσης ότι οι McDonald και συν. έκαναν δοκιμές με υψηλές δόσεις GdCA (20x2,5 mmol) και ότι η διάρκεια της μελέτης ήταν συγκριτικά μικρή (π.χ. οι συνολικές δόσεις που δοκιμάστηκαν από τους Frenzel και συν. 2017 ήταν το ήμισυ αυτών των McDonald και συν. (10x2,5mmol), ενώ ο χρόνος έως την τελευταία δειγματοληψία ιστού από τους Frenzel και συν. 2017 ήταν 24 ημέρες έναντι 7 ημερών των McDonald και συν. 2017).

Συνεπώς, η PRAC θεωρεί ότι η μελέτη McDonald δεν μεταβάλλει τα προηγούμενα πορίσματα της και επισημαίνει ότι με την άποψη αυτή συντάχθηκε και η ειδική ομάδα εμπειρογνομόνων στη συνεδρίασή της στις 19 Ιουνίου.

Εξάλλου, χαμηλές συγκεντρώσεις γραμμικών αλλά και μακροκυκλικών σκιαγραφικών μέσων γαδολίνιου ανιχνεύθηκαν σε μη κλινικές και κλινικές μελέτες μέσω φασματομετρίας μάζας. Σε μη κλινικές μελέτες (Robert και συν. 2016, Lohrke και συν. 2015, Lohrke και συν. 2016, Kartamihardja και συν. 2016α, Kartamihardja και συν. 2016β, Smith και συν. 2017, Rasschaert και συν. 2016, αδημοσίευτες μελέτες ΚΑΚ) τα επίπεδα ήταν συνήθως περί τις 10 φορές υψηλότερα με γραμμικά σκιαγραφικά μέσα.

Τα δεδομένα από κλινικές νεκροσκοπικές εξετάσεις είναι ανομοιογενή και, ως εκ τούτου, η σύγκριση των επιπέδων είναι δυσχερής. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να εξεταστούν υπό το φως των μη κλινικών μελετών που φανερώνουν υψηλότερα επίπεδα γαδολίνιου στον εγκεφαλικό ιστό μετά από έκθεση σε γραμμικά GdCA, έναντι έκθεσης σε μακροκυκλικά GdCA. Τα μη κλινικά στοιχεία φανερώνουν επίσης πιθανότητα ελευθέρωσης γαδολίνιου από τον χηλικό υποκαταστάτη στον εγκέφαλο για τα γραμμικά GdCA, όχι όμως για τα μακροκυκλικά GdCA (Frenzel και συν. 2017).

Σύμφωνα με τα όσα γνωρίζουμε επί του παρόντος για την εναπόθεση γαδολίνιου στον εγκέφαλο, οι γραμμικές ενώσεις ανιχνεύονται στον εγκέφαλο σε μεγαλύτερη ποσότητα από τις μακροκυκλικές ενώσεις, φαίνεται δε να εναποτίθενται εκεί σε μορφή που δεν επιτρέπει την ταχεία απόπλυσή τους. Ως εκ τούτου, στον εγκέφαλο παραμένουν κυρίως οι γραμμικές ενώσεις. Το κλινικό εύρημα (π.χ. Radbruch και συν.) ότι τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά μέσα δεν προκαλούν υπερένταση του T1-σταθμισμένου σήματος στον εγκέφαλο επιβεβαιώνεται και από άλλες ομάδες ερευνητών και, επομένως, μπορεί να θεωρηθεί τεκμηριωμένο.

Εν ολίγοις, η PRAC έκρινε ότι δεν υπήρχαν νέα πειστικά επιχειρήματα που θα μπορούσαν να θέσουν υπό αμφισβήτηση τις προηγούμενες απόψεις της σχετικά με τη διάσπαση των συμπλόκων και, συνεπώς, τη χαμηλή σταθερότητα των γραμμικών GdCA, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση του Gd στους ιστούς.

Τοξικότητα της συσσώρευσης Gd στον εγκέφαλο

Η τοξικότητα των GdCA αποδίδεται πρωτίστως στην αποσύνδεση του Gd από τα χηλικά σύμπλοκα. Η εν λόγω αποσύνδεση πιστεύεται ότι σχετίζεται με διαφορές στη σταθερότητα των συμπλόκων των διαφόρων τύπων GdCA (Spencer και συν. 1997). Τα ιόντα λανθανιδών, όπως το γαδολίνιο, μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς με ένζυμα που δεσμεύουν Ca²⁺ και να διαταράξουν τους διαύλους του ασβεστίου λόγω ανταγωνισμού με το Ca²⁺ στις κυτταρικές και βιοχημικές διεργασίες, με αποτέλεσμα πιθανή πρόκληση ανεπιθύμητων βιολογικών ενεργειών (Sherry και συν. 2009).

Σε μη κλινικές μελέτες το γαδολίνιο εκτός χηλικού με τη μορφή χλωριδίου του γαδολίνιου έχει αποδειχθεί τοξικό, με επιδράσεις όπως η κυτταρική νέκρωση, η ίνωση και αλλοιώσεις που συνδέονται με την εναπόθεση μετάλλων (Spencer και συν. 1997, Rees και συν. 1997), ενώ μελέτη in vitro σε νευρώνες επίμυων ανέφερε κυτταροτοξικότητα επαγόμενη από το γαδολίνιο μέσω οξειδωτικής βλάβης (Xia και συν. 2011).

Όσον αφορά τα διαθέσιμα δεδομένα παρατήρησης που δεν επιβεβαιώνουν κίνδυνο συνδεδόμενο με τη συσσώρευση Gd στον εγκέφαλο μέχρι στιγμής, η PRAC θεωρεί ότι:

- η σημασία της μελέτης των Welk και συν. (2016) είναι περιορισμένη ενώ το συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν καταδεικνύουν σχέση μεταξύ της έκθεσης σε GdCA και της ανάπτυξης νόσου του Πάρκινσον είναι πρώιμο. Καταδεικνύουν, αντιθέτως, την πολυπλοκότητα και τις δυσκολίες που ανακύπτουν κατά την ανάλυση των πιθανών νευρολογικών επιδράσεων.
- τα αποτελέσματα της μελέτης της Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) (McDonald και συν. 2017, χειρόγραφο υπό εκπόνηση) έχουν περιορισμούς λόγω του μικρού μεγέθους των δειγμάτων, του σχετικά μικρού χρόνου παρακολούθησης όσον αφορά πιθανές μακροπρόθεσμες επιδράσεις, της απουσίας πραγμάτευσης της ευαισθησίας των εικαζόμενων τελικών σημείων όσον αφορά τον προσδιορισμό πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, της απουσίας πλήρους αναλυτικής πληροφόρησης για τις στατιστικές μεθόδους και την αρτιότητά τους και είναι, εν γένει, πολύ περιορισμένα για να παράσχουν διαβεβαιώσεις σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης των GdCA.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, και τον ισχυρισμό περί απουσίας κλινικών δεδομένων που να αποδεικνύουν νευροτοξικότητα λόγω εναπόθεσης γαδολινίου, η PRAC έκρινε ότι, αν και επί του παρόντος οι κλινικές συνέπειες της κατακράτησης γαδολινίου στον εγκέφαλο δεν είναι γνωστές ή παραμένουν ασαφείς, η ανυπαρξία στοιχείων ή τα περιορισμένα στοιχεία από αναφορές περιστατικών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή του συμπεράσματος ότι δεν υφίσταται τοξικότητα.

Οι περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες είναι πιθανότερο να παρατηρείται συσσώρευση είναι ο οδοντωτός πυρήνας και η ωχρά σφαίρα. Οι περιοχές αυτές λαμβάνουν μέρος στη ρύθμιση των εκούσιων και ακούσιων κινήσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν δυνητικά να περιλαμβάνουν αταξία, τρόμο και άλλες διαταραχές της κίνησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ άλλων στη λεπτή κινητικότητα ή στις γνωστικές λειτουργίες, δεν αποκλείεται να εμφανίζονται με καθυστέρηση ή να είναι δυσδιάκριτες, ιδίως σε ασθενείς με εξελισσόμενη νευρολογική νόσο.

Ένδειξη του Omniscan για συγκεκριμένο όργανο

Όσον αφορά τον ισχυρισμό περί καρδιακής ένδειξης του Omniscan, η PRAC επισημαίνει ότι η απεικόνιση της καρδιακής αιμάτωσης αποσκοπεί πρωτίστως στην ανίχνευση ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με υποψία στεφανιαίας νόσου ή καρδιομυοπάθειας. Η απεικόνιση της αιμάτωσης με μαγνητική τομογραφία γίνεται συνήθως τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και υπό συνθήκες φαρμακολογικού στρες (π.χ. με αδενοσίνη ή διπυριδαμόλη), με χρήση μιας τεχνικής δυναμικής απεικόνισης με την οποία αξιολογείται η ένταση του σήματος στο μυοκάρδιο κατά την ταχεία έγχυση του σκιαγραφικού. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, περιλαμβανομένης της αιμάτωσης και της ενισχυμένης απεικόνισης με καθυστέρηση, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τους βιώσιμους ιστούς σε ποικίλες καρδιαγγειακές διαταραχές, πληροφορίες αναγκαίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των διαταραχών.

Όσον αφορά τον ισχυρισμό ότι η γαδοδιαμίδα (Omniscan) είναι η μόνη που ενδείκνυται για την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, η PRAC θεώρησε ότι η ένδειξη για μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος καλύπτει και την απεικόνιση της καρδιάς, περιλαμβανομένης της απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Τα πορίσματα αυτά συνάδουν με τη γνώμη που εξέφρασαν οι εμπειρογνώμονες στη συνεδρίαση της ειδικής ομάδας εμπειρογνομώνων, τουτέστιν ότι τα γραμμικά και τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιούνται αδιακρίτως για την απεικόνιση της καρδιάς και ότι δεν έχει τεκμηριωθεί ή παρατηρηθεί διαφορά στην κλινική τους χρησιμότητα.

Ένδειξη του Multihance για συγκεκριμένο πληθυσμό

Όσον αφορά τη χρήση Multihance στον παιδιατρικό πληθυσμό, επισημαίνεται ότι, ενώ στον πληθυσμό των ενηλίκων παρατηρούνται συχνά ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αλλά και μεταστατικές αλλοιώσεις, οι ηπατικές αλλοιώσεις στα παιδιά είναι ως επί το πλείστον διάχυτες και όχι εστιακές, σπανίως δε

παρατηρούνται όγκοι. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, το Multihance μπορεί να συνεχίσει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς για απεικόνιση του ήπατος στην καθυστερημένη φάση.

Υψηλότερη σταθερά χαλάρωσης του Multihance

Όσον αφορά τον ισχυρισμό ότι το Multihance έχει υψηλότερη σταθερά χαλάρωσης και, κατ' επέκταση, μεγαλύτερη βελτίωση της εικόνας και της διαγνωστικής της αξίας σε σύγκριση με άλλα GdCA, επισημαίνεται ότι η υψηλότερη σταθερά χαλάρωσης που έχει ως αποτέλεσμα ισχυρότερο σήμα και πιο φωτεινή εικόνα δεν συνεπάγεται αυτόματα διαφορές στη διαγνωστική αξία. Ως εκ τούτου, το συμπέρασμα ότι μεταξύ δύο GdCA υπάρχουν σημαντικές κλινικά ενδιαφέρουσες διαφορές στη διαγνωστική αξία πρέπει να βασίζεται σε αδιάσειστα στοιχεία από κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένων στοιχείων που αποδεικνύουν καλύτερη κλινική έκβαση και καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών, τα οποία επί του παρόντος δεν υπάρχουν. Δεν αποδείχθηκε η επίδραση στη διαγνωστική προσέγγιση και την αντιμετώπιση των ασθενών.

Η PRAC εξέτασε μάλιστα τα αποτελέσματα δύο ενδοπροσωπικών διασταυρούμενων συγκρίσεων με χρήση Multihance 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους έναντι 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους δύο δραστικών παραγόντων σύγκρισης (γαδοπεντενικής διμεγλουμίνης και γαδοδιαμίδης), σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη πάθηση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (MH-109, MH-130), και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τυφλές συγκρίσεις με αντιπαραβολή των εικόνων MRI που προέκυψαν από τα δύο GdCA, τα αποτελέσματα των οποίων δείχνουν ότι το Multihance υπερτερεί λόγω μεγαλύτερης φωτεινότητας των εικόνων, αυτό όμως δεν αντικατοπτρίζει καμία διαφορά στις διαθέσιμες διαγνωστικές πληροφορίες ή στην επίδραση στη διαγνωστική προσέγγιση, στην αντιμετώπιση του ασθενούς ή στην κλινική έκβαση. Δήλωσε, ειδικότερα, ότι τα αποτελέσματα των μελετών δεν αποδεικνύουν άμεσα επίδραση στην αντιμετώπιση του ασθενούς.

Εξάλλου, όσον αφορά τις ΠΧΠ μακροκυκλικών GdCA (Dotarem, Prohance και Gadovist) που συνιστούν υψηλότερη δόση για βελτιωμένη εικόνα στην απεικόνιση του ΚΝΣ και στην αγγειογραφία, όχι όμως στην απεικόνιση ολόκληρου του σώματος, η PRAC θεωρεί ότι οι κλινικά σημαντικές διαφορές στη διαγνωστική αξία του Multihance έναντι των μακροκυκλικών σκιαγραφικών πρέπει να στηρίζονται σε αδιάσειστα στοιχεία από συγκριτικές κλινικές μελέτες και όχι στη σύγκριση των εγκεκριμένων ΠΧΠ, η οποία μπορεί να έχει περιορισμούς.

Όσον αφορά τον ισχυρισμό περί μικρότερου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στο καρδιαγγειακό με το Multihance, η PRAC έκρινε ότι τα μη κλινικά δεδομένα αλλά και τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν φανερώνουν διαφορά ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (πρόκληση επιμήκυνσης του διαστήματος QT) μεταξύ των σκιαγραφικών για την απεικόνιση του ήπατος στην καθυστερημένη φάση.

Υπερευαισθησία

Όσον αφορά πιθανές διαφορές στη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η PRAC επισήμανε ότι πρόκειται για γνωστές σπάνιες αντιδράσεις σε όλα τα GdCA. Αν και τα GdCA χρησιμοποιούνται παγκοσμίως, σπάνια αναφέρονται σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η συχνότερη είναι η κνίδωση. Εξαιρετικά σπάνια είναι τα θανατηφόρα περιστατικά. Παρότι ο κίνδυνος αντίδρασης σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε φάρμακα μπορεί να είναι αυξημένος, εξακολουθεί να είναι πολύ μικρός. Η υποδόρια δοκιμασία θα μπορούσε να διευκολύνει τον εντοπισμό εναλλακτικού GdCA. Θα μπορούσαν επίσης να χορηγηθούν προληπτικά αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή. Γενικά, σε κάθε ακτινοδιαγνωστικό κέντρο αναμένεται να υπάρχουν τα κατάλληλα φαρμακευτικά σκευάσματα, ο κατάλληλος εξοπλισμός και έμπειρο προσωπικό για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Όσον αφορά τον ισχυρισμό περί διαφορών στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Omniscan έναντι άλλων GdCA βάσει μετααναλύσεων των διαθέσιμων επιδημιολογικών δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι οι εν λόγω διαφορές είναι πολύ μικρές ώστε να επηρεάζουν τη σχέση οφέλους–κινδύνου και ότι θα χρειαζόνταν εξαιρετικά μεγάλες κλινικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί στατιστική διαφορά στη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Την ίδια άποψη εξέφρασαν και οι εμπειρογνώμονες στη συνεδρίαση της ειδικής ομάδας εμπειρογνομόνων.

ΝΣΙ

Όσον αφορά την εξέταση του κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ, παρότι η PRAC βασίστηκε στην προηγούμενη αξιολόγηση και ταξινόμηση των προϊόντων GdCA βάσει του κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ, έκρινε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΝΣΙ συντελεί στη διαμόρφωση της εικόνας ασφάλειας των GdCA και λαμβάνεται υπόψη για την άντληση συμπερασμάτων σχετικά με τη συνολική εικόνα ασφάλειας των προϊόντων αυτών και, κατ' επέκταση, για την επίπτωση στη σχέση οφέλους–κινδύνου.

Εθνική αξιολόγηση

Όσον αφορά την αναφορά σε προηγούμενη αξιολόγηση που διενεργήθηκε σε εθνικό επίπεδο (τροποποίηση τύπου II για την επέκταση της ένδειξης του Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), επισημαίνεται ότι το αντικείμενο της αξιολόγησης της αίτησης τροποποίησης ήταν διαφορετικό από αυτό της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 31 και, ως εκ τούτου, οι δύο αυτές διαδικασίες βασίζονται σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων με αποτέλεσμα να δικαιολογείται διαφορετικό πόρισμα. Εξάλλου, δεδομένου ότι η τροποποίηση ολοκληρώθηκε κατά τον χρόνο της επανεξέτασης από την PRAC, τα πορίσματα της τροποποίησης εξυπακούεται ότι δεν θίγουν την έκβαση της υπό εξέλιξη επανεξέτασης σε επίπεδο ΕΕ.

Κλινικές μελέτες

Η PRAC επανέλαβε την άποψή της ότι κλινικές μελέτες για την πλήρη αντιμετώπιση του ζητήματος του πιθανού κινδύνου που σχετίζεται με τη συσσώρευση Gd στον εγκέφαλο είναι ανέφικτο να πραγματοποιηθούν σε εύλογο χρονικό διάστημα. Ακόμη κι αν γίνονταν οι εν λόγω μελέτες, οι ασθενείς θα αναλάμβαναν τον κίνδυνο για όσο διάστημα θα μεσολαβούσε έως την ολοκλήρωσή τους.

Μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Οι ΚΑΚ υπέβαλαν σειρά προτάσεων για μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου όσον αφορά τη συσσώρευση και κατακράτηση GdCA στον εγκέφαλο των ασθενών που εκτίθενται σε αυτά στη διάρκεια διαγνωστικών εξετάσεων:

- επικαιροποίηση των ΠΧΠ για να ενημερωθούν οι γιατροί για τη συσσώρευση στον εγκέφαλο και να μειωθεί η έκθεση, και κοινοποίηση της εν λόγω επικαιροποίησης
- συμπλήρωση των στοιχείων των ΠΧΠ με επιστημονικά τεκμηριωμένα εκπαιδευτικά προγράμματα
- μείωση της δοσολογίας σε συγκεκριμένες απεικονίσεις και κλινικά πλαίσια στα οποία αποδεδειγμένα ενδείκνυται χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας.

Καταρχάς η PRAC σημείωσε ότι η συσσώρευση στον εγκέφαλο αποτελεί εγγενή ιδιότητα των ενδοφλέβιων γραμμικών GdCA και, συνεπώς, η προσθήκη πληροφοριών στις ΠΧΠ σχετικά με τη συσσώρευση στον εγκέφαλο δεν θα οδηγήσει σε μείωση των πιθανών κινδύνων που σχετίζονται με αυτήν. Το ζήτημα δεν θα μπορούσε να επιλυθεί ούτε με τη συμπερίληψη εκπαιδευτικού υλικού.

Επίσης, η PRAC έκρινε ότι δεν είναι δυνατόν η χρήση ενδοφλέβιων γραμμικών GdCA να περιοριστεί σε συγκεκριμένες ενδείξεις ή ομάδες ασθενών, διότι:

- Επί του παρόντος δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που κινδυνεύει λιγότερο από συσσώρευση στον εγκέφαλο και, επομένως, ο πιθανός κίνδυνος συσσώρευσης στον εγκέφαλο και κατακράτησης στους ιστούς δεν μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με συστάσεις περί αντένδειξης της χρήσης από συγκεκριμένες ομάδες (π.χ. παιδιά, έγκυες, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, άλλες ομάδες) ή περί αποφυγής της χρήσης τους για συγκεκριμένες απεικονίσεις ή σε συγκεκριμένα κλινικά πλαίσια, περιλαμβανομένης της αποφυγής της κατ' επανάληψη χρήσης τους ή του περιορισμού της επανέκθεσης σε συγκεκριμένο παράγοντα ή κατηγορία προϊόντων. Η PRAC σημείωσε επίσης ότι, εν αντιθέσει προς τα προαναφερθέντα, για την ΝΣΙ προσδιορίστηκε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς στην περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος), η δε αποφυγή της χρήσης από τους πληθυσμούς αυτούς φαίνεται ότι έχει ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΣΙ.
- Επιπλέον, δεν κρίνεται εφικτή η πρακτική εφαρμογή των εν λόγω μέτρων σε κλινικό πλαίσιο. Υπάρχουν πρακτικές δυσκολίες για να εφαρμοστεί αποτελεσματικά στην καθημερινή κλινική πράξη ο περιορισμός του αριθμού των δόσεων που χορηγούνται στον ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του, διότι ενδέχεται να μην έχουν καταγραφεί επαρκώς οι προηγούμενες εκθέσεις σε GdCA ή το είδος GdCA που χορηγήθηκε. Επιπλέον, η συχνότητα και ο χρόνος χορήγησης μπορεί να μην έχουν καταγραφεί πλήρως στον φάκελο ασθενούς του ακτινολόγου ή/και να μην είναι προσβάσιμα τα στοιχεία αυτά σε ακτινολόγο ή γενικό γιατρό στον οποίο θα απευθυνθεί στο μέλλον ο ασθενής, ο οποίος μπορεί να έχει αλλάξει κατ' επανάληψη ακτινολόγο/γενικό γιατρό λόγω αλλαγής τόπου κατοικίας ή για άλλους λόγους.
- Ο περιορισμός της χρήσης γραμμικών GdCA θα εξακολουθούσε να αφήνει τους ασθενείς στον υπόλοιπο πληθυσμό εκτεθειμένους στον κίνδυνο να υποστούν βλάβη, εφόσον δεν είναι γνωστό κάποιο ασφαλές όριο κατακράτησης ελεύθερου γαδολινίου στον εγκέφαλο και άλλους ιστούς. Εξάλλου, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί συγκεκριμένο χρονικό διάστημα για την εκδήλωση πιθανής ανεπιθύμητης επίδρασης.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία σχετικά με τη συσσώρευση Gd στον εγκέφαλο και τις εύλογες επιβλαβείς συνέπειες, καθώς και τα στοιχεία σχετικά με τη συσσώρευση Gd σε άλλους ιστούς και τους αναγνωρισμένους συναφείς κινδύνους και, επίσης, λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν είναι εφικτό να ληφθούν λιγότερο περιοριστικά μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, διότι δεν θα αρκούσαν για να μειωθεί ο κίνδυνος συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο και άλλους ιστούς σε αποδεκτά επίπεδα, η PRAC έκρινε ότι η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των ενδοφλέβιων γραμμικών GdCA είναι το καταλληλότερο μέτρο για την άμβλυση των κινδύνων που συνδέονται με τα προϊόντα αυτά.

Διαβούλευση με εμπειρογνώμονες

Η PRAC θεώρησε αναγκαία μια δεύτερη συνεδρίαση με την ειδική ομάδα εμπειρογνομώνων για να εξεταστούν ορισμένες πτυχές της αναλυτικής αιτιολόγησης που υπέβαλαν οι Bracco και GE Healthcare.

Οι εμπειρογνώμονες εξέφρασαν, γενικά, αποκλίνουσες απόψεις όσον αφορά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Μία ομάδα εμπειρογνομώνων (περιλαμβανομένου του εκπροσώπου των ασθενών) τάχθηκε υπέρ της σύστασης της PRAC (αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των γραμμικών σκιαγραφικών, εκτός από το Primovist και το Magnevist για ενδοαρθρική χρήση) και του σκεπτικού της, με εξαίρεση την αναστολή του Multihance για απεικόνιση ήπατος, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μακροκυκλικά σκιαγραφικά μέσα για την εν λόγω ένδειξη και ότι το Primovist δεν είναι διαθέσιμο σε ένα κράτος μέλος. Αναφέρθηκε επίσης ότι επί του παρόντος οι ειδικοί δεν έχουν εκφράσει σχεδόν καμία ανησυχία ειδικά για τη χρήση μακροκυκλικών σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πρακτική και ότι οι τρέχουσες ανησυχίες για την ασφάλεια των GdCA γενικά προκύπτουν από την κλινική χρήση των γραμμικών GdCA.

Μια άλλη ομάδα εμπειρογνομόνων συμφώνησε με την άποψη ότι τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά είναι σταθερότερα και προτιμότερα ως σκιαγραφικά μέσα πρώτης γραμμής, αλλά δεν συμφώνησε με την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των γραμμικών σκιαγραφικών τα οποία μπορεί να προτιμούνται από κάποιους ακτινολόγους λόγω των τεχνικών χαρακτηριστικών τους για κάποιες παθήσεις (π.χ. απεικόνιση μαστού ή εγκεφάλου), ιδίως όταν πρόκειται για παθήσεις που δεν απαιτούν συχνά απεικονιστικές διαδικασίες, ή τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως σκιαγραφικά μέσα "δεύτερης γραμμής". Κατά την άποψη της, είναι σημαντικό επίσης η στρατηγική αυτή να συμπληρώνεται με προσπάθειες για καλύτερη ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας, ιδίως των γιατρών που ζητούν απεικόνιση, σχετικά με την επιλογή σκιαγραφικού μέσου ανάλογα με την εκάστοτε πάθηση και τις ενδείξεις, ούτως ώστε να γνωστοποιηθεί ευρύτερα η ανάλυση οφέλους-κινδύνου.

Στην ομάδα εμπειρογνομόνων εκφράστηκε, τέλος, και η ενδιάμεση άποψη ότι δεν πρέπει να ανασταλεί η άδεια κυκλοφορίας των γραμμικών σκιαγραφικών, αλλά ότι πρέπει να χρησιμοποιούνται ως σκιαγραφικά μέσα πρώτης γραμμής τα μακροκυκλικά (με εξαίρεση το ήπαρ), εκτός εάν υποβληθούν συναφή δεδομένα δοκιμών από τους ΚΑΚ τα οποία να δείχνουν σαφώς την ανωτερότητα των γραμμικών σκιαγραφικών για την αντιμετώπιση του ασθενούς σε σύγκριση με τα μακροκυκλικά.

Οι εμπειρογνώμονες δήλωσαν ότι για όλα τα σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου πρέπει να εφαρμόζονται οι γενικές αρχές του "κατώτερου ευλόγως εφικτού επιπέδου" (ALARA) και ότι πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση στο σύνολο των GdCA, είτε με μείωση της δοσολογίας είτε με χρήση εναλλακτικών διαγνωστικών μεθόδων, ει δυνατόν.

Τα αναλυτικά πορίσματα της συνεδρίασης παρατίθενται στο υπ' αριθμόν 11 συνημμένο στην έκθεση αξιολόγησης της PRAC.

Τελική σχέση οφέλους-κινδύνου

Προϊόντα γραμμικών GdCA

Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που αποδεικνύουν συσσώρευση των GdCA στον εγκέφαλο, το γεγονός ότι οι γραμμικές ενώσεις ανιχνεύθηκαν στον εγκέφαλο σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες απ' ό,τι οι μακροκυκλικές ενώσεις και ότι παραμένουν στον εγκέφαλο για μεγαλύτερο διάστημα και, επίσης, λαμβάνοντας υπόψη την αποδεδειγμένη τοξικότητα του Gd σε μη κλινικές μελέτες, τις σοβαρές ανησυχίες για πιθανές νευρολογικές βλάβες, την εναπόθεση σε άλλους ιστούς και τους πιθανούς κινδύνους που αυτή συνεπάγεται, καθώς και τους αναγνωρισμένους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση γραμμικών GdCA (περιλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης ΝΣΙ και συνδεδεμένων με το γαδολίνιο δερματικών πλακών) και τη συνολική εικόνα ασφάλειας των προϊόντων αυτών, η PRAC επανέλαβε το πόρισμά της ότι τα οφέλη από την ενίσχυση των εικόνων μαγνητικής τομογραφίας με ενδοφλέβια χρήση γραμμικών σκιαγραφικών μέσων δεν υπερτερούν των γνωστών και των πιθανών κινδύνων των προϊόντων αυτών.

Η PRAC εξέτασε επίσης τα δύο γραμμικά GdCA, το γαδοξετικό οξύ (Primovist) και το γαδομπενικό οξύ (Multihance). Τα εν λόγω προϊόντα προσλαμβάνονται από το ήπαρ και, ως εκ τούτου, έχουν κλινική χρησιμότητα για την απεικόνιση υποαγγειούμενων ηπατικών βλαβών, ιδίως στην καθυστερημένη φάση, οι οποίες δεν μπορούν να μελετηθούν επαρκώς με παράγοντες που δεν προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Επομένως, επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση νόσων οι οποίες θα μπορούσαν να απειλήσουν τη ζωή του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη του γαδομπενικού οξέος και του γαδοξετικού οξέος υπερτερούν των κινδύνων στο πλαίσιο της απεικόνισης του ήπατος στην καθυστερημένη φάση. Παρά ταύτα, η PRAC έκρινε ότι η κλινική χρησιμότητα υπερτερεί των κινδύνων από τη συσσώρευση γαδολινίου μόνο για την ηπατική απεικόνιση στην καθυστερημένη φάση και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε η ένδειξη του γαδομπενικού οξέος να αφορά μόνο τη συγκεκριμένη χρήση. Η PRAC σημείωσε ότι το γαδοξετικό οξύ έχει ως μόνη ένδειξη την ηπατική απεικόνιση.

Μακροκυκλικά GdCA

Λαμβάνοντας υπόψη την πολύ μικρή πιθανότητα κατακράτησης γαδολινίου στους ιστούς, τη σταθερότητα και τον μικρό κίνδυνο διάσπασης, η PRAC επανέλαβε το πόρισμά της ότι τα οφέλη των μακροκυκλικών σκιαγραφικών μέσων υπερτερούν των κινδύνων. Η PRAC συνέστησε περιορισμό της χρήσης, στην ελάχιστη δόση που προσφέρει επαρκή ενίσχυση για διαγνωστικούς σκοπούς και μέσω κατάλληλης προειδοποίησης στις πληροφορίες προϊόντος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο και άλλα όργανα και ιστούς.

Ενδοαρθρικά προϊόντα GdCA

Η PRAC επανέλαβε επίσης το πόρισμά της ότι τα οφέλη του γραμμικού GdCA Magnevist για ενδοαρθρική χρήση υπερτερούν των κινδύνων (υπό τον όρο της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος), δεδομένου ότι χορηγείται σε πολύ μικρή δόση και παρουσιάζει μικρό κίνδυνο συσσώρευσης στους ιστούς.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Τα δεδομένα για τη σταθερότητα, καθώς και μελέτες *in vitro* και μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα γαδολίνιου (GdCA) ελευθερώνουν γαδολίνιο από τα μόρια-υποκαταστάτες σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά.
- Έχουν γίνει μετρήσεις γαδολίνιου στον εγκέφαλο, αφενός έμμεσες με μελέτες που αποδεικνύουν αυξήσεις στην ένταση του σήματος, αφετέρου άμεσες με μελέτες στις οποίες μετρήθηκαν συγκεντρώσεις γαδολίνιου με φασματομετρία μάζας και με εφαρμογή, μεταξύ άλλων, μεθόδων που επιτρέπουν τον εντοπισμό της περιοχής του εγκεφάλου (LA-ICP-MS) και τον διαχωρισμό των τύπων Gd (GPC-MS).
- Βάσει μη κλινικών δεδομένων, τόσο οι γραμμικοί όσοι και οι μακροκυκλικοί παράγοντες έχουν την ικανότητα κατανομής στον εγκέφαλο, πλην όμως οι γραμμικοί κατακρατούνται και παραμένουν για διάστημα τουλάχιστον ενός έτους, ενώ οι μακροκυκλικοί εμφανίζουν παροδική μόνο αύξηση Gd στον εγκέφαλο και υφίστανται ταχεία απόπλυση.
- Παρότι μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί ότι η συσσώρευση γαδολίνιου στον εγκέφαλο προκαλεί ανεπιθύμητες νευρολογικές επιδράσεις, όπως γνωστικές ή κινητικές διαταραχές, τα δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας είναι περιορισμένα. Είναι εύλογο να υπάρχουν επιβλαβείς συνέπειες και πιθανή αλληλεπίδραση με νοσογόνες εξεργασίες, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που τεκμηριώνουν τη διάσπαση των γραμμικών παραγόντων *in vivo* και τη γνωστή τοξικότητα του ελεύθερου γαδολίνιου. Τοξικότητα έχει διαπιστωθεί και -από μη κλινικά δεδομένα- σε άλλους ιστούς στους οποίους συσσωρεύεται το γαδολίνιο (όπως ΝΣΙ, δερματικές πλάκες).
- Συσσώρευση γαδολίνιου έχει αναφερθεί και σε πλήθος άλλων ιστών, όπως το ήπαρ, οι νεφροί, οι μύες, το δέρμα και τα οστά, σε μη κλινικές και κλινικές μελέτες. Τα στοιχεία φανερώνουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πιθανότητας ελευθέρωσης γαδολίνιου από τον υποκαταστάτη και του βαθμού κατακράτησής του στους εν λόγω ιστούς και όργανα.
- Τα γραμμικά GdCA συνδέονται με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ΝΣΙ, παρότι τα ισχύοντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου μοιάζουν αποτελεσματικά, βάσει των αυθόρμητων αναφορών για περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Πέραν της ΝΣΙ, υπάρχουν στοιχεία ότι και άλλες επιβλαβείς συνέπειες συνδέονται με την έκθεση σε γραμμικά GdCA, ιδίως οι συνδεόμενες με το γαδολίνιο δερματικές πλάκες.
- Κλινικές μελέτες, τόσο παρατήρησης όσο και παρεμβατικές, για να εξεταστούν πλήρως οι σοβαρές ανησυχίες για πιθανές νευρολογικές επιδράσεις δεν κρίνεται εφικτό να πραγματοποιηθούν σε εύλογο χρονικό διάστημα, λόγω του εύρους των πιθανών αποτελεσμάτων, της απαίτησης για μακροχρόνια παρακολούθηση και της ανομοιογένειας του πληθυσμού των ασθενών που υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία.
- Η PRAC εξέτασε τη δυνατότητα λήψης μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Ωστόσο, καθώς δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί ομάδα ασθενών με μικρότερο κίνδυνο συσσώρευσης στον εγκέφαλο ή ασφαλές όριο επιπέδου κατακράτησης στον εγκέφαλο, ο περιορισμός της χρήσης γραμμικών GdCA σε συγκεκριμένες μόνο ενδείξεις ή συγκεκριμένες ομάδες ασθενών κρίθηκε ότι δεν ενδείκνυται. Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν πρακτικές δυσκολίες στο να εφαρμοστεί αποτελεσματικά ο περιορισμός του αριθμού των δόσεων που χορηγούνται στον ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του.

- Η PRAC έκρινε ότι οι κίνδυνοι που συνδέονται με τα γραμμικά GdCA για ενδοφλέβια χρήση, όπως γαδομπενικό οξύ (για όλες τις ενδείξεις πλην της ηπατικής απεικόνισης), γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ και γαδοβερσεταμίδη, λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική εικόνα ασφάλειας, καθώς και τον πρόσθετο πιθανό κίνδυνο βλάβης από τη συσσώρευση στον εγκέφαλο και άλλους ιστούς, υπερτερούν του οφέλους.
- Η PRAC έλαβε υπόψη ότι τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα για ενδοφλέβια χρήση, όπως το Multihance (γαδομπενικό οξύ) και το Primovist (γαδοξετικό οξύ) προσλαμβάνονται από το ήπαρ και, ως εκ τούτου, έχουν κλινική χρησιμότητα για την απεικόνιση υποαγγειούμενων ηπατικών αλλοιώσεων, ιδίως στην καθυστερημένη φάση, οι οποίες δεν μπορούν να μελετηθούν επαρκώς με παράγοντες που δεν προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Επομένως, επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση νόσων που θα μπορούσαν να απειλήσουν τη ζωή του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη του γαδομπενικού οξέος και του γαδοξετικού οξέος υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με τα προϊόντα αυτά στο πλαίσιο της ηπατικής απεικόνισης.
- Όσον αφορά το Magnevist (γαδοπεντετικό οξύ) για ενδοαρθρική έγχυση, λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή δοσολογία, τις μικρές πιθανότητες κατ' επανάληψη έκθεσης των ασθενών και την ανυπαρξία ενδείξεων για συσσώρευσή του στον εγκέφαλο, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη του εν λόγω προϊόντος υπερτερούν των κινδύνων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι:

η σχέση οφέλους–κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδοβουτρόλη για ενδοφλέβια χρήση, γαδοτετικό οξύ, γαδοτεριδόλη, γαδοξετικό οξύ, γαδομπενικό οξύ για ενδοφλέβια χρήση στην ένδειξη της ηπατικής απεικόνισης, γαδοτετικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση και γαδοπεντετικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση είναι θετική υπό τον όρο των τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος όπως συμφωνήθηκαν:

- τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του γραμμικού παράγοντα γαδοπεντετικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση (Magnevist) και των γραμμικών παραγόντων γαδοξετικό οξύ (Primovist) και γαδομπενικό οξύ (Multihance) για ενδοφλέβια χρήση, με αλλαγές στις παραγράφους 4.1, 4.2, 4.4 και 5.2 των ΠΧΠ, περιλαμβανομένης της απαλοιφής ενδείξεων
- τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των μακροκυκλικών παραγόντων γαδοτεριδόλη (Prohance), γαδοβουτρόλη (Gadovist), γαδοτετικό οξύ (Dotarem και Artirem), με αλλαγές στις παραγράφους 4.1 και 4.2 των ΠΧΠ.

Η σχέση οφέλους–κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδομπενικό οξύ για ενδοφλέβια χρήση (για όλες τις ενδείξεις πλην της ηπατικής απεικόνισης), γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ (για ενδοφλέβια χρήση) και γαδοβερσεταμίδη δεν είναι πλέον θετική και πρέπει να ανασταλούν οι άδειες κυκλοφορίας τους.

Για την άρση της αναστολής, η PRAC συνιστά οι ΚΑΚ να προσκομίσουν στοιχεία τα οποία θα αποδεικνύουν:

- ότι το προϊόν έχει κλινικά σημαντικά οφέλη τα οποία δεν έχουν τεκμηριωθεί μέχρι στιγμής για συγκεκριμένο πληθυσμό ή ένδειξη και τα οποία υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με το προϊόν
- ή ότι το προϊόν (πιθανώς τροποποιημένο ή μη) δεν υφίσταται σημαντική διάσπαση και δεν οδηγεί σε κατακράτηση γαδολινίου στους ιστούς, περιλαμβανομένου του εγκεφάλου στον άνθρωπο.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, κρίνει αναγκαίες τις ακόλουθες διευκρινίσεις όσον αφορά τους λόγους διατύπωσης συστάσεων και τη σύσταση της PRAC:

Όσον αφορά τη δήλωση περί ταχείας απόπλυσης των μακροκυκλικών "τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά μέσα παρουσιάζουν παροδική μόνο αύξηση Gd στον εγκέφαλο και υφίστανται ταχεία απόπλυση", η CHMP θεωρεί αρκετό να αναφερθεί η παρατήρηση ότι οι μετρήσεις γαδολινίου στον εγκέφαλο για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα φανερώνουν διαφορές μεταξύ των γραμμικών και των μακροκυκλικών παραγόντων όσον αφορά τη διαχρονική συσσώρευση. Ως εκ τούτου, η δήλωση αυτή δεν διατηρείται.

Η CHMP εξέτασε περαιτέρω τη δήλωση σχετικά με τις πιθανές βλάβες που συνδέονται με τη συσσώρευση γαδολινίου στον εγκέφαλο: *"παρότι δεν έχει αποδειχθεί ότι η συσσώρευση γαδολινίου στον εγκέφαλο προκαλεί ανεπιθύμητες νευρολογικές επιδράσεις, όπως γνωστικές ή κινητικές διαταραχές, τα δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας είναι περιορισμένα. Είναι πιθανόν να υπάρχουν επιβλαβείς συνέπειες και πιθανή αλληλεπίδραση με νοσογόνες εξεργασίες, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που τεκμηριώνουν τη διάσπαση των γραμμικών παραγόντων in vivo και τη γνωστή τοξικότητα του ελεύθερου γαδολινίου."* Λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη κλίμακα έκθεση στην ουσία και την απουσία κλινικών ή μη κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών της συσσώρευσης γαδολινίου στον εγκέφαλο, η CHMP έκρινε ότι οι εν λόγω επιβλαβείς συνέπειες και η πιθανή αλληλεπίδραση με νοσογόνες εξεργασίες είναι "πιθανές" και όχι "εύλογες", δεδομένου ότι στη δεύτερη περίπτωση υπονοείται ισχυρότερη πιθανότητα βλάβης. Με το ίδιο σκεπτικό απαλείφθηκε και το "μέχρι στιγμής".

Ο λόγος σχετικά με τις δερματικές πλάκες *"πέραν της ΝΣΙ, υπάρχουν στοιχεία ότι και άλλες επιβλαβείς συνέπειες συνδέονται με την έκθεση σε γραμμικά GdCA, ιδίως οι συνδεδεμένες με το γαδολίνιο δερματικές πλάκες"* βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό περιστατικών και, ως εκ τούτου, η CHMP τον έκρινε αλυσιτελή ως λόγο αναστολής της άδειας κυκλοφορίας ορισμένων γραμμικών GdCA για ενδοφλέβια χορήγηση.

Όσον αφορά τον όρο άρσης της αναστολής, που προβλέπει υποβολή στοιχείων από τους ΚΑΚ *"ότι το προϊόν (πιθανώς τροποποιημένο ή μη) δεν υφίσταται σημαντική διάσπαση και δεν οδηγεί σε κατακράτηση γαδολινίου στους ιστούς, περιλαμβανομένου του εγκεφάλου στον άνθρωπο"*, η CHMP συμφώνησε καταρχήν με την πρόταση, ωστόσο έκρινε αναγκαίο να διευκρινίσει το νόημα του όρου αυτού προς αποφυγή παρανοήσεων. Για τον λόγο αυτό, στον όρο δεν πρέπει να αναφέρεται η φράση "περιλαμβανομένου του εγκεφάλου στον άνθρωπο".

Επιπλέον, η CHMP διευκρίνισε επ' ευκαιρία ότι τοξικότητες του ελεύθερου γαδολινίου τις οποίες πραγματεύεται το μη κλινικό τμήμα των επιστημονικών λόγων ανωτέρω έχουν παρατηρηθεί με τα GdCA στο δέρμα και άλλους ιστούς (με αποτέλεσμα ΝΣΙ και δερματικές πλάκες), και θεωρείται ότι συνδέονται με το γαδολίνιο που απελευθερώνεται από το χηλικό σύμπλοκο. Η CHMP σημείωσε ακόμη ότι οι αλλαγές στο φύλλο οδηγιών χρήσης του Multihance (γαδομπενικό οξύ) δεν είχαν εφαρμοστεί πλήρως στην έκθεση αξιολόγησης της PRAC. Η ορθή διατύπωση παρατίθεται στο παράρτημα της παρούσας γνώμης.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Τα δεδομένα για τη σταθερότητα, καθώς και μελέτες *in vitro* και μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα γαδολινίου (GdCA) ελευθερώνουν γαδολίνιο από τα μόρια-υποκαταστάτες σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά.
- Έχουν γίνει μετρήσεις γαδολινίου στον εγκέφαλο, αφενός έμμεσες με μελέτες που αποδεικνύουν αυξήσεις στην ένταση του σήματος, αφετέρου άμεσες με μελέτες στις οποίες μετρήθηκαν συγκεντρώσεις γαδολινίου με φασματομετρία μάζας και με εφαρμογή, μεταξύ άλλων, μεθόδων που επιτρέπουν τον εντοπισμό της περιοχής του εγκεφάλου (LA-ICP-MS) και τον διαχωρισμό των τύπων Gd (GPC-MS).
- Βάσει μη κλινικών και κλινικών δεδομένων, τόσο οι γραμμικοί όσο και οι μακροκυκλικοί παράγοντες έχουν την ικανότητα κατανομής στον εγκέφαλο, πλην όμως μετά τη χρήση γραμμικών παραγόντων το γαδολίνιο κατακρατείται για μεγαλύτερο διάστημα σε μετρήσιμα επίπεδα και παραμένει για διάστημα τουλάχιστον ενός έτους.
- Παρότι δεν έχει αποδειχθεί ότι η συσσώρευση γαδολινίου στον εγκέφαλο προκαλεί ανεπιθύμητες νευρολογικές επιδράσεις, όπως γνωστικές ή κινητικές διαταραχές, τα δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας είναι περιορισμένα. Είναι πιθανόν να υπάρχουν επιβλαβείς συνέπειες και πιθανή αλληλεπίδραση με νοσογόνες εξεργασίες, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που τεκμηριώνουν τη διάσπαση των γραμμικών παραγόντων *in vivo* και τη γνωστή τοξικότητα του ελεύθερου γαδολινίου.
- Συσσώρευση γαδολινίου έχει αναφερθεί και σε πλήθος άλλων ιστών, όπως το ήπαρ, οι νεφροί, οι μύες, το δέρμα και τα οστά, σε μη κλινικές και κλινικές μελέτες. Τα στοιχεία φανερώνουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πιθανότητας ελευθέρωσης γαδολινίου από τον υποκαταστάτη και του βαθμού κατακράτησής του στους εν λόγω ιστούς και όργανα.
- Τα γραμμικά GdCA σχετίζονται με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ΝΣΙ, παρότι τα ισχύοντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου μοιάζουν αποτελεσματικά, βάσει των αυθόρμητων αναφορών για περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Κλινικές μελέτες, τόσο παρατήρησης όσο και παρεμβατικές, για να εξεταστούν πλήρως οι σοβαρές ανησυχίες για πιθανές νευρολογικές επιδράσεις δεν κρίνεται εφικτό να πραγματοποιηθούν σε εύλογο χρονικό διάστημα, λόγω του εύρους των πιθανών αποτελεσμάτων, της απαίτησης για μακροχρόνια παρακολούθηση και της ανομοιογένειας του πληθυσμού των ασθενών που υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία.
- Η CHMP εξέτασε τη δυνατότητα λήψης μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Ωστόσο, καθώς δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί ομάδα ασθενών με μικρότερο κίνδυνο συσσώρευσης στον εγκέφαλο ή ασφαλές όριο κατακράτησης στον εγκέφαλο, ο περιορισμός της χρήσης γραμμικών GdCA για συγκεκριμένες μόνο ενδείξεις ή συγκεκριμένες ομάδες ασθενών κρίθηκε ότι δεν ενδείκνυται. Η CHMP κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν πρακτικές δυσκολίες στο να εφαρμοστεί αποτελεσματικά ο περιορισμός του αριθμού των δόσεων που χορηγούνται στον ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του.
- Η CHMP έκρινε ότι οι κίνδυνοι που συνδέονται με τα γραμμικά GdCA για ενδοφλέβια χρήση, όπως το γαδομπενικό οξύ (για όλες τις ενδείξεις πλην της ηπατικής απεικόνισης), γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ και γαδοβερσεταμίδη, λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική εικόνα ασφάλειας, καθώς και τον πρόσθετο πιθανό κίνδυνο βλάβης από τη συσσώρευση στον εγκέφαλο και άλλους ιστούς, υπερτερούν του οφέλους.

- Η CHMP έλαβε υπόψη ότι τα γραμμικά σκιαγραφικά μέσα για ενδοφλέβια χρήση, όπως το Multihance (γαδομπενικό οξύ) και το Primovist (γαδοξετικό οξύ) προσλαμβάνονται από το ήπαρ και, ως εκ τούτου, έχουν κλινική χρησιμότητα για την απεικόνιση υποαγγειούμενων ηπατικών αλλοιώσεων, ιδίως στην καθυστερημένη φάση, οι οποίες δεν μπορούν να μελετηθούν επαρκώς με παράγοντες που δεν προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Επομένως, επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση νόσων που θα μπορούσαν να απειλήσουν τη ζωή του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη του γαδομπενικού οξέος και του γαδοξετικού οξέος υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με τα προϊόντα αυτά στο πλαίσιο της ηπατικής απεικόνισης.
- Όσον αφορά το Magnevist (γαδοπεντετικό οξύ) για ενδοαρθρική έγχυση, λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή δοσολογία, τις μικρές πιθανότητες κατ' επανάληψη έκθεσης των ασθενών και την ανυπαρξία ενδείξεων για συσσώρευσή του στον εγκέφαλο, η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη του εν λόγω προϊόντος υπερτερούν των κινδύνων.

Γενικό πόρισμα

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους–κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδοβουτρόλη για ενδοφλέβια χρήση, γαδοτερικό οξύ, γαδοτεριδόλη, γαδοξετικό οξύ, γαδομπενικό οξύ για ενδοφλέβια χρήση για την ένδειξη της ηπατικής απεικόνισης, γαδοτερικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση και γαδοπεντετικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση παραμένει θετική υπό τον όρο των τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος.

Για τον λόγο αυτό, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γαδοβουτρόλη για ενδοφλέβια χρήση, γαδοτερικό οξύ, γαδοτεριδόλη, γαδοξετικό οξύ, γαδομπενικό οξύ για ενδοφλέβια χρήση για την ένδειξη της ηπατικής απεικόνισης, γαδοτερικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση και γαδοπεντετικό οξύ για ενδοαρθρική χρήση.

Επιπλέον, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους–κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων για ενδοφλέβια χρήση που περιέχουν γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ και γαδοβερσεταμίδη δεν είναι πλέον θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων για ενδοφλέβια χρήση που περιέχουν γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ και γαδοβερσεταμίδη.

Για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για ενδοφλέβια χρήση που περιέχουν γαδοδιαμίδη, γαδοπεντετικό οξύ και γαδοβερσεταμίδη, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας πρέπει να προσκομίσουν στοιχεία τα οποία να αποδεικνύουν:

- ότι το προϊόν έχει κλινικά σημαντικά οφέλη τα οποία δεν έχουν τεκμηριωθεί μέχρι στιγμής για συγκεκριμένο πληθυσμό ή ένδειξη και τα οποία υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με το προϊόν
- ή ότι το προϊόν (πιθανώς τροποποιημένο ή μη) δεν υφίσταται σημαντική διάσπαση και δεν οδηγεί σε κατακράτηση γαδολινίου στους ιστούς.

Επιπλέον, η CHMP συμφώνησε με την ανάγκη αποστολής κοινοποίησης στους επαγγελματίες υγείας υπό μορφή κοινής άμεσης κοινοποίησης από τους ΚΑΚ, κάτι που έγινε δεκτό από τους ΚΑΚ.