

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti lääkevalmistekomitea (CHMP) otti huomioon 6 päivänä heinäkuuta 2017 annetun lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) suosituksen.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Taustaa

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet (GdCA-aineet) ovat paramagneettisen gadoliniumin (III) komplekseja, joissa on erityyppisiä orgaanisia kelatoivia aineita. Niitä käytetään kontrastin vahvistamiseen magneettiresonanssikuvauksessa (MRI) ja magneettiresonanssiangiografiassa (MRA). GdCA-aineet voidaan erotella toisistaan rakenteen mukaan: lineaariset (gadodiamidi, gadopenteettihappo, gadobeenihappo, gadoksetihappo, gadoversetamidi) tai makrosykliset (gadoteridoli, gadobutroli, gadoteerihappo), sekä muodostuneen kompleksin yleisen varauksen mukaan (ioninen tai non-ioninen).

Aiemmassa, vuonna 2010 valmistuneessa direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että GdCA-aineiden käyttöön liittyi riski nefrogeenisesta systeemisestä fibroosista (NSF), joka on vakava ja hengenvaarallinen oireyhtymä, joka aiheuttaa ihon, nivelten ja sisäelinten fibroosia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. CHMP katsoi, että NSF:n riski on erilainen eri gadoliniumia sisältävissä varjoaineissa, minkä takia GdCA-aineet luokiteltiin kolmeen NSF-riskiryhmään (suuri riski, keski-suuri riski ja pieni riski).

Menettelyn valmistuttua on julkaistu useita eläimillä ja ihmisillä tehtyjä tutkimuksia, joissa osoitetaan gadoliniumin kertyvän GdCA-aineiden antamisen jälkeen kudoksiin, esim. maksaan, munuaisiin, lihaksiin, ihoon ja luihin. Lisäksi uusimmissa tutkimuksissa on osoitettu, että gadoliniumia kertyy myös aivoihin.

PRAC arvioi määräaikaisten turvallisuuskatsausten PSUSA-arviointimenettelyn yhteydessä tammikuussa 2016 kaiken saatavilla olevan kirjallisuuden ja tiedot, jotka koskevat gadoliniumin kertymistä aivoihin, ja suosittelee, että kaikkien GdCA-aineiden tuotetiedoista poistetaan maininnat siitä, että tuotteet eivät läpäise muuttumatonta veri-aivoestettä. Lisäksi myyntiluvan haltijoita pyydettiin päivittämään näiden tuotteiden riskinhallintasuunnitelmiin kuuluvat turvallisuuseritelmät tehtyjen havaintojen mukaisesti. PRAC katsoi kuitenkin, että aineiden aivoihin kertymistä ja sen kliinisiä seurauksia koskevia tietoja on tutkittava edelleen asianmukaisissa puitteissa, ja vaati tätä varten arviota EU:n tasolla.

Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 9. maaliskuuta 2016 ja pyysi PRAC:ta arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta gadoliniumia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskitasapainoon ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC tarkasteli kaikkia gadodiamidia, gadopenteettihappoa, gadobeenihappoa, gadoksetihappoa, gadoteridolia, gadobutroliä, gadoteerihappoa ja gadoversetamidia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehokkuutta koskevia saatavilla olevia tietoja direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.

Hyödyt

GdCA-aineiden osoitettuna hyötynä on, että niillä voidaan parantaa MRI-kuvausten laatua verrattuna vahvistamattomiin MRI-kuvauksiin; näin ne parantavat tällaisten kuvausten diagnostista suorituskykyä sairauksien havaitsemisessa, ennustamisessa ja potilaan hoidossa tietyn kliinisen tuloksen saamiseksi. Kontrastin vahvistaminen on osoittautunut tärkeäksi anatomian, fysiologian ja kehon sekä sisäelinten monien eri osien toiminnan visualisoimiseksi osana diagnostiikkatyötä tutkittaessa monia erilaisia sairauksia, mukaan lukien syövät, tulehdussairaudet ja rappeutumissairaudet.

GdCA-aineiden hyväksytyt käyttötarkoitukset ovat yleisluontoisia ja liittyvät koko kehon, kaikki elimet mukaan luettuina, kuvaukseen, lukuun ottamatta GdCA-aineita, joilla on kohdistettuja käyttötarkoituksia, jotka liittyvät tiettyihin erityisten seikkojen vahvistamisen mahdollistaviin fysikaaliskemiallisiin ominaisuuksiin.

Jotkin GdCA-aineet mahdollistavat viivästetyn vaiheen kuvauksen maksaa kuvattaessa. GdCA-aineilla on itse asiassa kaksi vaihetta vahvistetussa maksan MRI-kuvauksessa:

- dynaaminen vaihe, jossa kaikki sallitut GdCA-aineet voivat vahvistaa maksan kuvausta,
- viivästetty vaihe, joka perustuu siihen, että toimiviin maksasoluihin kertyy valikoidusti GdCA-ainetta, jolloin maksan normaali perussolukko vahvistuu ja näkyy paremmin, jolloin vauriot, esimerkiksi kystat ja maksasolujen karsinoomat, voidaan erottaa ja havaita paremmin.

On osoitettu, että maksasoluihin kertyy kahta lineaarista GdCA-ainetta, gadoksetihappoa ja gadobeenihappoa, jotka ovat ainoita vain maksaan vaikuttavia aineita, joista on hyötyä sekä dynaamisen että viivästetyn vaiheen kuvauksessa. Tämä on kliinisesti merkittävä hyöty, sillä aineilla voidaan vahvistaa maksan dynaamisen vaiheen kuvausta paljon verisuonia sisältävien maksavaurioiden tapauksessa sekä havaita vaurioita, jotka näkyvät vain viivästetyssä vaiheessa.

Gadoksetihappoa kertyy maksaan merkittäviä määriä, sitä annetaan pienenä annoksena (0,025 mmol painokiloa kohti), ja se vaikuttaa nopeasti viivästetyn vaiheen kuvauksessa (20 min). Sen on osoitettu olevan kliinisesti hyödyllinen maksan kuvauksessa. Tämän takia katsotaan, että gadoksetihaposta on lisähyötyä potilaan hoidossa, jos gadoliniumille altistuminen pidetään mahdollisimman pienenä pienen annetun annoksen, erittäin merkittävän maksaan kertymisen ja nopeasti saavutettavan viivästetyn vaiheen kuvauksen ansiosta.

Myös gadobeenihappo on osoittautunut kliinisesti hyödylliseksi maksan yhteydessä. Sitä kertyy maksaan joskin pienempinä määrinä, sitä tarvitaan suurempi annos (0,05 mmol painokiloa kohti), ja se tarvitsee enemmän aikaa viivästetyn vaiheen kuvauksen alkamiseen (40 min).

Lisäksi kaksi GdCa-tuotetta, gadopenteettihappo ja gadoteerihappo, ovat sallittuja valmisteina, joita annetaan nivelen sisään magneettiresonanssiartrografiassa ja jotka voivat vahvistaa tiettyjä vaurioita. Niitä annetaan pieninä pitoisuuksina, noin 200 kertaa pienempinä kuin laskimoon annettavia GdCA-tuotteita, ja potilaiden toistuva suurille määrille altistuminen on pienempi käytettäessä MR-artrografiaa kuin annettaessa valmistetta laskimoon.

Riskit

Muut kuin kliiniset tiedot

Kelatoimattoman gadoliniumin toksisuus

Kelatoimattoman gadoliniumin on osoitettu olevan toksinen muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa, ja sen seurauksia ovat muun muassa solukuolio, fibroosi ja mineraalien varastoitumiseen liittyvät vauriot.

In vitro -tutkimuksessa gadoliniumin osoitettiin aiheuttavan rottien hermosoluissa solutoksisuutta oksidatiivisena vauriona. Lisäksi GdCA-aineiden yhteydessä on havaittu toksisuutta muissa elimissä, esimerkiksi munuaisissa (seurauksena NSF) ja ihossa (seurauksena ihoplakit). Sen oletetaan liittyvän kelaatista vapautuneeseen gadoliniumiin.

Gadoliniumin varastoituminen aivoihin

Kirjallisuuden perusteella on kumulatiivisia todisteita siitä, että gadoliniumia varastoituu aivoihin. Useissa julkaisuissa esitetään rottamalleja, joissa on osoitettu T1-painotteisen signaalin vahvistuminen pikkuaivojen syvissä tumakkeissa (DCN) – joita vastaavat ihmisten pikkuaivotumakkeet (DN) – lineaaristen aineiden antamisen jälkeen. Gadobenaattidimeglumiinin (Multihance) tai gadopentetaattidimeglumiinin (Magnevist) antamisen jälkeen vahvistumista tapahtui enemmän kuin gadodiamidin yhteydessä. Tällaista vahvistumista ei havaittu gadoteraattimeglumiinin (Dotarem) yhteydessä.

Lisätutkimuksissa on pyritty kuvailemaan ja määrittämään aivoihin varastoituvan gadoliniumin määrää. Rottatutkimuksissa rottien aivoissa oli gadoliniumjäämiä lineaaristen GdCA-aineiden toistuvan antamisen jälkeen vähintään kolmessa eri muodossa – liukoisina pieninä molekyyleinä, todennäköisesti muuttumatonta GdCA-ainetta, liukoisina makromolekyyleinä ja suurimpina määrinä liukenemattomassa muodossa. Lineaarisia aineita saaneiden eläinten aivojen liukoisissa osuuksissa oli makromolekyylejä; makromolekyylejä, joihin olisi sitoutunut gadoliniumia, ei havaittu makrosyklisiä aineita saaneiden eläinten aivoissa. Rottien aivokudoksen suurin gadoliniumin määrä havaittiin gadodiamidin yhteydessä ja seuraavaksi suurimmat määrät gadobenaatin ja gadopentetaatin yhteydessä.

Rottatutkimuksessa vahvistettiin myös tutkimustulos, jonka mukaan gadoliniumin annosriippuvainen taso aivoissa lineaaristen aineiden osalta oli todennäköisesti yhteydessä pikemminkin kumulatiiviseen annokseen kuin yksittäiseen suureen annokseen tai toistuviin pieniin annoksiin.

Muista kuin kliinisistä aivokudoksen elektronimikroskooppitutkimuksista (EM) saadut tiedot ovat myös osoittaneet rihmamaisia elektronitiheitä gadoliniumkertymiä alueilla, joilla on havaittu T1-hyperintensiteettiä gadodiamidin antamisen jälkeen.

Muut kuin kliiniset todisteet osoittavat myös, että gadoliniumia voi vapautua kelatoivasta ligandista aivoissa lineaaristen GdCA-aineiden yhteydessä; kelatoivasta ligandista vapautumisen mahdollisuutta ei havaittu makrosyklisten GdCA-aineiden kanssa. Makromolekyyleihin sitoutuneen gadoliniumin relaxiivisuuden oletetaan olevan suurempi, ja aine saattaa voida muodostaa T1-painotteisen signaalin pienellä pitoisuudella.

Liukoisiin makromolekyyleihin sitoutuneen gadoliniumin täsmällisiä molekyylimuotoja ei tunneta, mutta on todennäköistä, että makromolekyylit ovat sidoksissa dekelatoituneeseen Gd^{3+} -ioniin.

On oletettavaa, että gadoliniumia vapautuu aivoihin suuremmissa määrin lineaaristen aineiden yhteydessä, sillä niiden kineettinen ja termodynaaminen stabiilisuus on pienempi ja näin ollen niistä vapautuu todennäköisemmin gadoliniumia kudospäristössä. On oletettavaa, että gadolinium voi dekelatoitua lineaarisista GdCA-aineista ja sitoutua makromolekyyleihin ihmisaivoissa samalla tavalla kuin sen on havaittu tekevän jyrksijöiden aivoissa.

Gadoliniumin kertymisen kesto aivoissa

Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen lineaaristen aineiden osalta T1-signaalin intensiteetin DCN:ssä on osoitettu säilyvän vähintään yhden vuoden ajan intensiteetin pienentymättä. Gadodiamidia koskevissa toistetun annostelun toksisuustutkimuksissa osoitettiin, että aivoissa havaittiin absoluuttiset

matalat gadoliniumtasot yhden viikon kuluttua annostelusta. Tasot pysyivät matalina 20 viikon kohdalla, ja vähenemisen ei havaittu jatkuvan viikolla 50, mikä viittaa siihen, että gadoliniumia saattaa kertyä aivoihin pitkällä aikavälillä eikä sen poistumisesta yhden vuoden aikana ole todisteita. Gadoliniumtaso pysyi aivoissa samana myös muiden lineaaristen aineiden, gadopenteettihapon ja gadobeenihapon, viimeisimmän annostelun jälkeen saman ajanjakson kuluttua.

Makrosyklisten aineiden yhteydessä havaittiin vain ohimenevä nousu T1-signaalin intensiteetissä ja gadoliniumpitoisuudessa (mitattuna ICP-MS¹:llä, jossa gadoliniumin molekyyliuotoja ei erotella). Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että yhden vuoden kuluttua gadoteerihapon (makrosyklisen aine) annostelusta aivojen gadoliniumtasot ovat yli 30 kertaa matalammat (lineaariseen) gadodiamidiin verrattuna.

Yhdessä tutkimuksessa osoitettiin, että lineaaristen GdCA-aineiden, gadodiamidin ja gadobeenihapon, annostelu suoraan aivo-selkäydinnesteeseen (CSF) nosti signaalin intensiteettiä rottien DCN:ssä vielä viiden viikon ajan annostelusta. Makrosyklisen aine gadobutroli ei osoittanut hyperintensiteettiä tämän ajanjakson jälkeen.

Näin ollen tiedot osoittavat, että lineaariset aineet varastoituvat aivoihin ja pysyvät siellä yhden vuoden ajan tai pidempään. Tiedoista voi päätellä, että makrosykliset aineet varastoituvat myös aivoihin, mutta ne aiheuttavat vain ohimenevän kasvun gadoliniumin määrässä ja huuhtoutuvat nopeasti pois.

Kliiniset tiedot

Kertyminen aivoihin

Useissa ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että DN ja linssitumakkeen pallo (GP) vahvistuvat vahvistamattomissa kuvauksissa lineaaristen GdCA-aineiden aiemman käytön myötä. Useissa tutkimuksissa on osoitettu korrelaatio lineaarisille GdCA-aineille altistumiskertojen ja signaalin intensiteetin muutosten välillä. Tämä yhteys vahvistaa entisestään MRI-tutkimusten tulkintaa osoituksena siitä, että gadoliniumin aivoihin kertymisen syy on yhteydessä GdCA-aineille altistumiseen.

T1-signaalin vahvistuminen on dokumentoitu useissa muissa kuin kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa on osoitettu, että tiedot ovat yhtäpitäviä hiirien, rottien ja ihmisten tapauksissa, mikä vahvistaa signaalin intensiteetin kasvua koskevien tulosten luotettavuuden.

Uudemmissa MRI-tutkimuksissa on dokumentoitu signaalin intensiteetin kasvu aivoissa makrosyklisten GdCA-aineiden yhteydessä, mikä viittaa siihen, että myös nämä aineet saattavat varastoida gadoliniumia aivoihin. Näissä tutkimuksissa on kuitenkin merkittäviä rajoituksia (esim. tutkimuksissa ei voitu sulkea pois lineaarisille GdCA-aineille altistumista ennen tutkimuskautta), ja tämän takia tutkimuksissa ei määritetä makrosyklisiin aineisiin liittyvää syysuhdetta.

Post mortem -kudosnäytteitä koskevat tiedot ovat osoittaneet, että suurimmat gadoliniumpitoisuudet aivoissa havaittiin potilailla, jotka olivat altistuneet useita kertoja gadodiamidille, mikä viittaa siihen, että saatujen annosten määrällä oli vaikutusta gadoliniumin varastoitumiseen. Tutkimuksessa havaittiin myös, että signaalin intensiteetin muutokset olivat selvästi yhteydessä ICP-MS:n havaitsemaan gadoliniumin määrään.

Tällaisen gadoliniumin kertymisen pitkän aikavälin kliinisiä seurauksia ei toistaiseksi tunneta. Vaikka gadoliniumin aivoihin kertymisen ei ole toistaiseksi osoitettu aiheuttavan neurologisia haittavaikutuksia, pitkän aikavälin turvallisuustiedot ovat rajalliset. Haittavaikutukset ja mahdollinen yhteisvaikutus sairausprosessien kanssa ovat todennäköisiä, kun huomioon otetaan stabiiliustiedot,

¹ ICP-MS: induktiivisesti kytketty plasmamassaspektrometria.

jotka viittaavat siihen, että lineaariset aineet dekelatoituvat in vivo, sekä kelatoitumattoman gadoliniumin tunnettu toksisuus. Vaikutuksen alaisten aivoalueiden (mukaan lukien DN ja GP) toimintaa koskevien tietojen perusteella näihin vaikutuksiin saattavat sisältyä vaikutukset hienomotorisiin taitoihin tai kognitiiviset vauriot, erityisesti potilailla, jotka sairastavat jatkuvia neurologisia sairauksia, jotka saattavat peittää kyseiset vaikutukset. Vaikutukset voivat tulla viipeellä ja olla heikkoja.

Lisäksi huolena on, että gadoliniumin varastoituminen voi pahentaa olemassa olevia tulehdussairauksia, sillä on havaittu, että ainetta kertyy tulehdusvaurioihin. Asiaa on käsitelty kliinisten asiantuntijoiden kanssa tilapäisen asiantuntijaryhmän tapaamisessa, jossa vahvistettiin, että yhteys on mahdollinen mutta sitä ei ole vielä todistettu. Asiantuntijat mainitsivat myös, että on todennäköistä, että kliiniset haittavaikutukset saattavat liittyä gadoliniumin varastoitumiseen aivoihin.

Huolenaiheena on myös, että gadoliniumvarastot joissakin kudoksissa, erityisesti luussa, saattavat vapautua myöhemmin esimerkiksi luuntiheyden pienentyessä ikääntymisen tai raskauden/imetyksen takia, jolloin potilaat altistuvat jälleen gadoliniumin systeemiselle jakautumiselle.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus

GdCA-aineiden tärkein erityisreitti on munuaisten kautta, ja vakavasti heikentyneen munuaistoiminnan takia pidentynyt poistumisaika voi teoreettisesti kasvattaa aineen mahdollista kertymistä aivokudokseen.

Ihmisiä koskevien saatavilla olevien tietojen perusteella voidaan päätellä, että vaikka heikentynyt munuaistoiminta ei olekaan välttämätön ennakoedellytys signaalin hyperintensiteetin kasvulle aivoissa, heikentynyt munuaistoiminta kasvattaa aineen aivoihin kertymisen laajuutta ja signaalin hyperintensiteettiä.

Munuaisten vajaatoiminnan tiedetään myös kasvattavan gadoliniumin pitkän aikavälin kertymistä rotilla samoin kuin GdCA-aineista vapautuu tyypillisesti gadoliniumia in vivo. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla rotilla gadodiamidin toistuvaan antamiseen liittyi T1-hypersignaalin kasvu pikkuaivojen syvissä tumakkeissa, jotka liittyvät tavallisen munuaistoiminnan säätelyyn.

Tämän perusteella voidaan päätellä, että munuaisten vajaatoiminta ei ole edellytys gadoliniumin varastoitumiselle, mutta se voi kasvattaa aivoihin varastoituneen gadoliniumin määrää.

Muut turvallisuusnäkökohdat

Nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF)

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla gadoliniumin vapautumisesta voi aiheutua nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF), joka on vakava ja hengenvaarallinen oireyhtymä, joka aiheuttaa ihon, nivelten ja sisäelinten fibroosia. Kaikki GdCA-aineet poistuvat jossain määrin munuaisten kautta: esimerkiksi gadoksetihappo 50-prosenttisesti ja ryhmän useimmat muut aineet 100-prosenttisesti. GdCA-aineiden poistuminen on siis vähäisempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tärkeimpiä syitä NSF:n kehittymiselle munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat aineen pidentyneet poistumisajat ja gadoliniumin vapautuminen GdCA-aineista.

Gadoliniumia sisältävät tuotteet on luokiteltu NSF-riskiluokkiin, ja tuotetietoihin on lisätty suuren NSF-riskin tuotteiden käyttöön liittyviä varoituksia ja rajoituksia heikentynyttä munuaistoimintaa sairastaville potilaille, muun muassa suuren NSF-riskin tuotteiden vasta-aihe vakavaa munuaisten vajaatoimintaa tai akuuttia munuaisvauriota (AKI) sairastaville potilaille, sekä kehoitus käyttää pienemmän riskin tuotteita.

Lineaarisiin GdCA-aineisiin liittyy merkittävä NSF-riski. Toimeenpannut riskinpientämistoimenpiteet vaikuttavat tehokkailta spontaanien tapauselostusten vuotuisten arviointien perusteella.

Yliherkkyys

Yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita voi ilmetä GdCA-aineiden yhteydessä useina erilaisina kliinisinä merkkeinä ja oireina. Monet näistä ovat tavallisia mutta tyypillisesti ei-vakavia reaktioita, esimerkiksi ihottumaa, nokkosihottumaa ja punotusta. Yliherkkyysreaktioiden absoluuttinen määrä GdCA-aineiden yhteydessä on vähäinen, ja sen on raportoitu olevan n. 0,01–0,001 % yliherkkyysreaktioiden määriä koskevissa tutkimuksissa. Useimmat näistä reaktioista eivät ole vakavia, ja vain hyvin pieni prosenttiosuus potilaista saa vakavia yliherkkyysreaktioita. Ei ole olemassa selvää näyttöä siitä, että GdCA-aineisiin liittyvien yliherkkyysreaktioiden tai muiden akuuttien reaktioiden määrässä olisi varsinaista eroa tai kuolemaan johtavien haittavaikutusten määrässä olisi eroa koko luokan puitteissa.

Gadoliniumiin liittyvät plakit

Gadoliniumiin liittyviä, kudoksissa olevia skleroottisia kertymiä sisältäviä plakkeja on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden yhteydessä potilailla, joilla ei muuten ole nefrogeenisen systeemisen fibroosin oireita tai merkkejä.

Kliinisten tutkimusten toteuttamiskelpoisuus

PRAC harkitsi mahdollisten kliinisten tutkimusten tekemistä todennäköisiä neurologisia vaikutuksia koskevien vakavien huolenaiheiden selvittämiseksi perusteellisesti. Tällaisia tutkimuksia ei todennäköisesti pidetä toteuttamiskelpoisina MRI-kuvauksissa käyvän potilasväestön heterogeenisyyden takia.

Kliinisillä havaintotutkimuksilla on rajoituksensa, koska haitallisten kognitiivisten tai motoristen neurologisten seurausten mittausten menetelmiä ei välttämättä voida tallentaa vakiomenetelmillä eikä niitä voida mitata rutiininomaisesti, jolloin tietoja ei voida pitää luotettavina eikä pätevinä.

Eri tuotteiden vertailuun perustuvia kliinisiä interventiotutkimuksia saatetaan pitää epäeettisinä.

GdCA-aineiden pitkän aikavälin turvallisuutta potilailla koskevien tulevien kliinisten tutkimusten suunnittelu edellyttäisi suurta määrää potilaita, jotta tutkimus olisi riittävän tehokas havaintokykyyn (kognitiiviset häiriöt) tai fyysisiin taitoihin (hienomotoriset kyvyt) liittyvien pienten haittavaikutusten havaitsemiseen. Tällaisia pitkän aikavälin turvallisuustutkimuksia ei todennäköisesti voida toteuttaa kohtuullisessa ajassa.

Riskinpientämistoimet

Gadoliniumin aivoihin kertymisen riskin ja mahdollisen lineaarisesti GdCA-aineisiin liittyvän haitan pienentämiseksi PRAC harkitsi riskinpientämistoimien vaihtoehtoja, esimerkiksi varoituksia valmisteyhteenvedossa, vasta-aiheita ja muita riskinpientämistoimenpiteitä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voitu määrittää mitään tiettyä potilasryhmää, johon ei kohdistuisi gadoliniumien kertymistä aivoihin, sillä sekä aikuisten että lasten tapauksessa oletetaan, että gadoliniumia kertyy aivoihin. PRAC ei pystynyt myöskään määrittämään turvallista kynnyksarvoa gadoliniumille altistumiselle ja gadoliniumin kertymiselle aivoihin tai ajanjaksoa, jonka aikana mahdollinen haittavaikutus ehtisi tulla ilmi.

Tämän takia PRAC katsoi, että lineaaristen GdCA-aineiden käytön rajoittaminen tiettyihin käyttötarkoituksiin tai tietyille potilasryhmille ei olisi perusteltua ja se jättäisi potilaat edelleen alttiiksi gadoliniumin aivoihin kertymisen riskille ja että riskinpientämistoimenpiteet, esimerkiksi varoitukset

valmisteyhteenvedossa tai muut vasta-aiheet, eivät rajoittaisi altistumista lineaarisille GdCA-aineille, sillä gadoliniumin aivoihin kertymiselle ei ole määritetty turvallista tasoa.

PRAC harkitsi myös potilaille annettavien annosten määrän rajoittamista ja totesi, että annosten määrän rajoittaminen on käytännössä hankalaa, sillä ei ole mahdollista varmistaa, mitä varjoainetta potilaille on aiemmin annettu, eikä voida taata, että potilaan koko elinaikana annettujen annosten määrää voitaisiin todella rajoittaa.

Riski-hyötysuhde

Laskimoon annettavat lineaariset gadoliniumia sisältävät varjoaineet (GdCA-aineet)

Ottaen huomioon a) todisteet, joiden mukaan lineaariset GdCA-aineet vapauttavat gadoliniumia niiden kelatoituista ligandimolekyyleistä pienen kineettisen ja termodynaamisen stabiiliuden takia; b) kelatoitumattoman gadoliniumin tunnetun toksisuuden; c) tiedot, joiden mukaan lineaariset GdCA-aineet voivat levitä ja kertyä aivoihin; d) sen tosiseikan, että lineaarisia aineita kertyy aivoihin ja pysyy aivoissa yhden vuoden ajan tai pidempään; ja e) kertymisen muihin kudoksiin ja siihen liittyvät haitat PRAC katsoi, että gadoliniumin aivoihin kertymiseen liittyvästä mahdollisesta neurologisesta haitasta aiheutuu perusteltuja ja vakavia huolenaiheita. Vaikutuksen alaisten aivoalueiden (mukaan lukien DN ja GP) osalta mahdollisiin neurologisiin vaikutuksiin saattavat sisältyä vaikutukset hienomotorisiin taitoihin tai kognitiiviset vauriot, erityisesti potilailla, joilla on neurologinen sairaus, joka saattaa peittää kyseiset vaikutukset.

Mahdollisia neurologisia vaikutuksia koskeviin vakaviin huolenaiheisiin puuttumiseksi PRAC tarkasteli kliinisten turvallisuustutkimusten (havainto- ja interventiotutkimukset) toteuttamiskelpoisuutta ja totesi, että tällaiset eivät ole toteutettavissa kohtuullisessa ajassa.

Ei voitu myöskään määrittää tiettyä potilasryhmää, jolla olisi pienempi riski aineen kertymisestä aivoihin, tai turvallista kynnyсарvoa aineen kertymiselle aivoihin, joten katsottiin, että lineaaristen GdCA-aineiden käytön rajoittaminen tiettyihin käyttötarkoituksiin tai tietyille potilasryhmille ei ole asianmukaista. Käytännön ongelmia tulisi myös potilaan koko elinaikana annettavien annosten määrän rajoittamisesta, minkä takia tätä ei pidetä tehokkaana.

Näin ollen ottaen huomioon mahdollista neurologista haittaa koskevat vakavat huolenaiheet, muihin kudoksiin varastoitumisen ja sen mahdolliset riskit sekä jo tunnistetut, lineaaristen GdCA-aineiden käyttöön liittyvät riskit (mukaan lukien merkittävä NSF-riski ja gadoliniumiin liittyvät plakit) PRAC katsoi, että MR-kuvien vahvistamiseen liittyvä hyöty ei ole suurempi kuin näiden tuotteiden tunnetut ja mahdolliset riskit.

PRAC tarkasteli myös kahta lineaarista GdCA-ainetta, gadoksetihappoa ja gadobeenihappoa, maksan kuvauksen käyttötarkoituksessa. Nämä tuotteet kertyvät hepatosyytteihin ja voivat mahdollistaa dynaamisen vaiheen kuvauksen lisäksi viivästetyn vaiheen kuvauksen paljon verisuonia sisältävien maksavaurioiden tapauksessa ja auttaa havaitsemaan vaurioita, jotka näkyvät vain viivästetyssä vaiheessa.

Gadobeenihaposta saatavilla olevissa tutkimuksissa ei todeta eroja relaksiivisuudessa, kuvan laadussa ja teknisessä suorituskyvyssä. Gadobeenihappo kertyy maksaan. Kuitenkin ottaen huomioon maksaan kertymisen laajuuden, vaaditun suuren annoksen (0,05 mmol painokiloa kohti) ja pitkän ajan viivästetyn vaiheen kuvauksen alkamiseen (40 min) PRAC katsoi, että gadobeenihappoa sisältävien tuotteiden hyöty kaikissa sallituissa käyttötarkoituksissa, mukaan lukien maksan kuvauksessa, ei ole suurempi kuin tämän tuotteen käyttöön liittyvät mahdolliset ja tunnistetut riskit.

PRAC katsoi maksan kuvauksessa kliinisesti hyödylliseksi osoittautuneen lineaarisen gadoksetihappoa sisältävän aineen osalta, että ottaen huomioon sen merkittävän kertymisen maksaan, sen annostelun

pieninä annoksina (0,025 mmol painokiloa kohti) ja lyhyen ajan viivästetyn vaiheen kuvauksen alkamiseen (20 min) aineesta on lisähyötyä potilaan hoidossa, kun gadoliniumille altistuminen pidetään mahdollisimman pienenä antamalla pieni annos ja pitämällä viivästettyä vaihetta edeltävä aika lyhyenä. Tämän takia gadoksetihapon hyödyt ovat sen riskejä suurempia.

Makrosykliset GdCA-aineet

Makrosyklisistä GdCA-aineista kertyy todennäköisesti hyvin vähän gadoliniumia kudoksiin, ne ovat erittäin stabiileja, ja niiden dekelatoitumisriski on pieni. Vaikka kertymistä on havaittu T1-painotteisen signaalin intensiteetin kasvun ja aivoissa mitatun gadoliniumin (todennäköisesti muuttumattoman GdCA-molekyylin muodossa) osalta lyhyellä aikavälillä näiden aineiden yhteydessä, pitkän aikavälin kertymistä aivoihin ei ole havaittu. PRAC katsoi näiden tuotteiden osalta, että riskiä voidaan hallita rajoittamalla käyttö pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla saadaan riittävä vahvistus diagnostisia tarkoituksia varten, ja käyttämällä asianmukaisia varoituksia tuotetiedoissa, jotta gadoliniumin mahdollinen kertyminen aivoihin ja muihin elimiin ja kudoksiin pysyy mahdollisimman vähäisenä.

Lisäksi makrosyklisiin aineisiin liittyy pieni NSF-riski.

Edellä esitetyn nojalla PRAC katsoi, että makrosyklisten aineiden hyödyt ovat suurempia kuin niiden riskit.

Nivelen sisään annettavat GdCA-tuotteet

Gadopenteettihappoa ja gadoteerihappoa sisältäviä nivelen sisään annettavia tuotteita annetaan hyvin pieninä annoksina, ja riski niiden kertymiselle kudoksiin on pieni. Lisäksi on hyvin todennäköistä, että näitä tuotteita ei käytetä toistuvasti. Tämän takia PRAC arvioi, että näiden tuotteiden hyödyt ovat suurempia kuin niiden riskit.

Uudelleenarviointimenettely

PRAC:n suosituksen hyväksymisen jälkeen maaliskuussa 2017 PRAC:n kokouksessa kaksi myyntiluvan haltijaa (Bracco ja GE Healthcare) ilmaisivat eriävän mielipiteensä alkuperäisestä PRAC:n suosituksesta.

PRAC vahvisti, että se oli ottanut huomioon kaikki myyntiluvan haltijoiden alkuperäisen menettelyn yhteydessä toimittamat tiedot. Tästä huolimatta ja myyntiluvan haltijoiden antamien yksityiskohtaisten perustelujen nojalla PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot uudelleen uudelleenarvioinnissa.

PRAC:n johtopäätökset uudelleenarvioinnin perusteella

PRAC tarkasteli uudelleenarviointimenettelyssä myyntiluvan haltijoiden toimittamia yksityiskohtaisia perusteluja ja perustelujen perustana olevia tieteellisiä tietoja.

Gadoliniumin kertyminen aivoihin

PRAC:n huomautus väitteeseen, jonka mukaan gadoliniumia ei käytännössä vapaudu gadodiamidista elimistössä, oli, että gadolinium erottuu nopeasti kelatoivasta aineesta 37 celsiusasteessa ihmisserumisissa in vitro (Frenzel ym. 2008). PRAC katsoi, että on erittäin epätodennäköistä, että gadodiamidista peräisin oleva gadolinium vapautuisi hitaammin in vivo kuin in vitro. In vivo -stabiiliutta suurempi in vitro -stabiilius edellyttäisi stabilointiaineita in vivo, mutta myyntiluvan haltija ei ole toimittanut mitään kiistattomia todisteita, joissa vahvistettaisiin gadoliniumkompleksin stabiiliuden suurentuminen elimistössä.

Monet erityisesti lineaariset gadoliniumiin perustuvat varjoainevalmisteet sisältävät liikaa vapaata kelatoivaa ainetta, jotta vapautuva gadolinium voidaan sitoa nopeasti. Tämä on selvä osoitus siitä, että mahdollinen dekelatio elimistössä on tunnistettu ilmiö. Elimistössä gadoliniumia voi vapautua spontaanisti kelatoivasta aineesta, gadolinium voi kilpailla muiden metallien kanssa (esim. paljon metalleja sisältävät aivojen alueet), ja kelatoiva aine voi kilpailla muiden kelatoivien aineiden kanssa (esim. makromolekyylit). Erityisesti sinkki, kupari ja rauta (Frenzel ym. 2008) kuvataan kilpaileviksi metalleiksi, jotka saattavat vapauttaa gadoliniumia; glykosaminoglykaanit, esimerkiksi hepariini, voivat sitoa gadoliniumia ja poistaa sitä näin sen farmakologisesta kelatoivasta aineesta. Näitä vaikutuksia voidaan jäljitellä in vitro, ja ne vähentävät entisestään GdCA-kompleksien stabiiliutta in vivo.

Frenzelin ym. (2017) toteuttaman ex-vivo jakautumistutkimuksen pätevyys osalta PRAC vahvisti, että tutkimus ei tuo selvennystä siihen, missä muodossa täsmällisesti gadoliniumiin perustuvat varjoaineet varastoituvat elimistöön, mutta PRAC katsoi, että tutkimus vahvistaa muiden tutkimusten tavoin, että lineaariset kelatoivat aineet johtavat varastoituneen gadoliniumin suurempiin määriin ja että lineaaristen ja makrosyklisten kelatoivien aineiden välillä on ero liukenemattomiin makromolekyyleihin sitoutumisen osalta. Lineaaristen kelatoivien aineiden suhteellisen heikko sitoutuminen gadoliniumiin tulee ilmi useissa kokeissa (mukaan lukien Port ym. 2009, Sieber ym. 2008), ja tämän perusteella on epätodennäköistä, että kompleksi olisi täysin stabiili in vivo.

PRAC:n näkemys myyntiluvan haltijan väitteestä, jonka mukaan lineaariset GdCA-aineet eivät aiheuta merkittävämpää gadoliniumin kertymistä eivätkä vapaudu aivokudoksista hitaammin kuin makrosykliset GdCA-aineet, on, että McDonaldin ym. (2017) tutkimuksessa, jossa vahvistettiin T1-hyperintensiteetti rottien lateraaliossa pikkuaivotumakkeessa yhden viikon kuluttua makrosyklisten aineiden (Gadovist ja Prohance) antamisesta, on useita puutteita:

- Vain pieni signaali havaittiin aivojen alueella, jonka McDonald ym. oletivat olevan pikkuaivotumake (DN), mutta tämä määrittely ei ole vakuuttava esitettyjen lukujen osalta.
- T1-signaalin muoto ja koko eroavat selvästi kahdessa muussa viimeaikaisessa julkaisussa (Jost ym. 2016 ja Robert ym. 2015) raportoidusta signaalin muodosta, eikä ole täysin selvää, vastaako vahvistetun signaalin alue juuri DN:n aluetta vai muita aivojen alueita.
- Gadoliniumin kertymistä tutkittiin jokseenkin aikaisin (yksi viikko) hoidon lopettamisen jälkeen, joten havaittu gadolinium ei välttämättä edusta pitkän aikavälin varastoitumismuotoa. Smith ym. 2017 kuvasi, että varastoitunut gadolinium vähenee edelleen yhden viikon jälkeen, joten ohimenevästi varastoitunut määrä poikkeaa tietenkin materiaalista, joka pysyy pitkällä aikavälillä.
- Jokseenkin suuri ja erityisesti varsin vaihteleva gadoliniumin määrä kudoksessa suolaliuoksen kontrollieläimillä. Kaikkien eläinten saaman veden olisi pitänyt olla peräisin samasta lähteestä.
- Lisäksi eri kudoksissa olevia tiiviitä varastoja havaittiin GdCA-aineiden antamisen jälkeen transmissioelektronimikroskoopilla (TEM), ja niitä pidettiin gadoliniumvarastoina. Ei ole kuitenkaan täysin selvää, miten luotettava kudoksessa olevan gadoliniumin määrän mittaamismenetelmä oli.
- Suuria ja yksilöiden välillä selvästi vaihtelevia gadoliniummääriä havaittiin suolaliuoksella käsitellyissä kontrolleissa. Tekijät eivät voineet antaa selvää selitystä tälle. On huomattava, että McDonald ym. (2017) raportoivat hyvin pienestä gadoliniumvarastosta. He kuvasivat kuitenkin TEM-havainnon ProHance-hoitoa saaneiden eläinten kudoksissa olevista elektronitiheistä kyhmyistä, joiden oletettiin aluksi olevan gadoliniumvarastoitumia, koska ne selvästikin näyttivät sellaisilta. Tarkemmassa analyysissä niissä ei kuitenkaan havaittu gadoliniumia, joten oletuksena pidettiin kudoksen vähäistä gadoliniumtasoa, eikä tutkimuksessa tarkasteltu sitä, mitä nämä tiiviit rakenteet muuten voisivat olla. Lisäksi aivoissa oleva gadoliniumpitoisuuden standardipoikkeama oli

poikkeuksellisen suuri Gadovistin yhteydessä. Näiden havaintojen takia on mahdollista, että gadoliniumin määrityksessä käytetty menetelmä on epäluotettava tietyissä olosuhteissa.

Näiden epävarmuuksien takia ei ole mahdollista tehdä päätelmiä McDonaldin ym. tutkimien eri varjoaineiden erilaisesta tai samanlaisesta käyttäytymisestä.

PRAC pani myös merkille, että McDonald ym. testasivat suuria GdCA-aineiden annoksia (20 x 2,5 mmol) ja että tutkimuksen kesto oli verrattain lyhyt (esim. Frenzelin ym. 2017 tutkimuksessa testatut kokonaisannokset olivat puolet McDonaldin ym. annoksista (10 x 2,5 mmol), mutta Frenzelin ym. 2017 tutkimuksessa aika viimeiseen kudospäytteenottoon oli 24 päivää, kun taas McDonaldin 2017 tutkimuksessa se oli seitsemän päivää).

Näin ollen PRAC katsoi, että McDonaldin tutkimus ei muuttanut PRAC:n aiempia päätelmiä, ja pani merkille, että myös tilapäinen asiantuntijaryhmä tuki tätä näkökantaa 19. kesäkuuta.

Lisäksi lineaaristen gadoliniumia sisältävien aineiden sekä makrosyklisen aineiden vähäisiä pitoisuuksia havaittiin muissa kuin kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa massaspektrometrian avulla. Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa (Robert ym. 2016 Lohrke ym. 2015; Lohrke ym. 2016; Kartamihardja ym. 2016a; Kartamihardja ym. 2016b; Smith ym. 2017; Rasschaert ym. 2016; myyntiluvan haltijan julkaisemattomat tutkimukset) tasot olivat tyypillisesti noin 10 kertaa korkeammat lineaaristen aineiden tapauksessa.

Kliinisistä post-mortem-tutkimuksista saadut tiedot ovat vaihtelevia, ja niitä on näin ollen vaikeaa vertailla näihin tasoihin. Nämä tiedot on otettava kuitenkin huomioon sellaisten muiden kuin kliinisten tutkimusten yhteydessä, joissa on osoitettu, että gadoliniumin määrä aivokudoksessa on suurempi lineaarisille GdCA-aineille altistumisen jälkeen kuin makrosyklisille GdCA-aineille altistumisen yhteydessä. Muu kuin kliininen näyttö osoittaa myös, että gadoliniumia voi vapautua kelatoidusta ligandista aivoissa lineaaristen GdCA-aineiden yhteydessä mutta ei makrosyklisen GdCA-aineiden yhteydessä (Frenzel ym. 2017).

Tämänhetkisten gadoliniumin varastoitumista aivoihin koskevien tietojen mukaan lineaarisia yhdisteitä on havaittu aivoissa suurempina määrinä kuin makrosyklisiä yhdisteitä, ja ne vaikuttavat varastoituvan aivoihin muodossa, jossa ne eivät huuhtoudu pois nopeasti. Erityisesti lineaariset yhdisteet siis pysyvät aivoissa. Kliininen havainto (esim. Radbruch ym.) siitä, että makrosykliset aineet eivät aiheuta aivoissa T1-hyperintensiteettiä, toistettiin toisten ryhmien tutkimuksissa, ja sitä voidaankin pitää vahvistettuna havaintona.

Yhteenvetona PRAC katsoi, että saatavilla ei ole uusia perusteita, jotka haastaisivat uskottavasti PRAC:n aiemman näkemyksen gadoliniumin dekelataatiosta ja siten lineaaristen GdCA-kompleksien vähäisestä stabiiliudesta, mikä vaikuttaa merkittävästi niiden varastoitumiseen kudokseen.

Gadoliniumin aivoihin kertymisen toksisuus

GdCA-aineiden toksisuuden on katsottu johtuvan ensisijaisesti gadoliniumin erottumisesta kelatoiduista komplekseista. Tämän erottumisen oletetaan liittyvän kompleksien stabiiliuden eroihin erityyppisten GdCA-aineiden välillä (Spencer ym. 1997). Lantanidi-ionit, kuten gadolinium, voivat yhdistyä sitoviin Ca^{2+} -entsyymeihin ja vaikuttaa kalsiumkanaviin soluprosesseissa ja biokemiallisissa prosesseissa tapahtuvan Ca^{2+} :n kanssa kilpailun takia, mikä voi johtaa biologisiin haittavaikutuksiin (Sherry ym. 2009).

Muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa gadoliniumkloridin muodossa olevan kelatoitumattoman gadoliniumin on osoitettu olevan toksista, ja sen vaikutuksia ovat muun muassa solukuolio, fibroosi ja mineraalien varastoitumiseen liittyvät vauriot (Spencer ym. 1997; Rees ym. 1997) sekä in vitro -

tutkimuksessa rottien hermosoluissa osoitettu gadoliniumista aiheutunut solutoksisuus oksidatiivisena vauriona (Xia ym. 2011).

Ottaen huomioon saatavilla olevat havaintoihin perustuvat tiedot, jotka eivät ole toistaiseksi vahvistaneet gadoliniumin aivoihin kertymiseen liittyvää riskiä, PRAC katsoi seuraavaa:

- Welkin ym. (2016) tutkimus on merkitykseltään vähäinen, ja johtopäätös, ettei näistä tuloksista voi päätellä yhteyttä GdCA-aineille altistumisen ja Parkinsonin taudin kehittymisen välillä, on ennenaikainen. Tutkimus osoittaa kuitenkin mahdollisten neurologisten vaikutusten analysointitavoitteeseen liittyvän kompleksisuuden ja vaikeudet.
- Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) -tutkimuksen (McDonald ym. 2017, käsikirjoitus valmisteilla) tutkimustuloksia rajoittavat pienet näytekoot, suhteellisen lyhyt seuranta mahdollisten pitkän aikavälin vaikutusten osalta, mahdollisten haittavaikutusten havaitsemista koskevien suunniteltujen tutkittavien ominaisuuksien herkkyyttä koskevan käsittelyn puuttuminen, tilastollisia menetelmiä ja niiden luotettavuutta koskevien yksityiskohtaisten tietojen puuttuminen sekä se, että tiedot ovat kaiken kaikkiaan liian rajallisia takaamaan vakuuttavasti GdCa-aineiden käytön turvallisuuden.

Edellä mainittujen seikkojen takia sekä gadoliniumin varastoitumisesta aiheutuvaa neurotoksisuutta koskevien kliinisten todisteiden puuttumista koskevan väitteen takia PRAC katsoi, että vaikka gadoliniumin aivoihin varastoitumisen kliinisiä seurauksia ei tällä hetkellä tunneta tai ne ovat epäselviä, tapausselostusten puutteellisia tai rajallisia tietoja ei voida pitää todisteena sille, että tällaista toksisuutta ei esiinny.

Aivojen alueet, joihin ainetta voi varastoitua eniten, ovat pikkuaivotumake ja linsitumakkeen pallo. Nämä alueet ovat mukana tahdonalaisten ja tahattomien liikkeiden sääntelyssä; haittavaikutuksia saattavat mahdollisesti olla esimerkiksi ataksia, vapina ja muut liikehäiriöt. Haittavaikutukset saattavat ilmetä viipeellä, ja ne voivat olla vähäisiä ja vaikuttaa muun muassa hienomotorisiin taitoihin tai aiheuttaa kognitiivisia vaurioita erityisesti henkilöillä, joilla on neurologinen sairaus.

Omniscanin elinkohtainen käyttötarkoitus

Omniscanin sydämen toimintaan liittyvää käyttötarkoitusta koskevan väitteen osalta PRAC korosti, että sydämen perfuusiokuvauksella pyritään ensisijaisesti havaitsemaan sydänlihaksen iskemia potilailla, joilla epäillään sepelvaltimotautia tai sydänlihassairautta. MRI-kuvauksessa perfuusiokuvaus tehdään tavallisesti sekä levossa että farmakologisessa rasituksessa (esimerkiksi adenosiinilla tai dipyridamolilla), ja siinä käytetään dynaamista kuvaustekniikkaa, jossa signaalin intensiivisyys sydänlihaksessa arvioidaan kontrastiboluksen kulkeutumisen aikana. Sydämen MR-kuvaus, perfuusiokuvaus ja viivästetyn vahvistuksen kuvaus mukaan lukien, antaa tärkeää tietoa eri sydän- ja verisuonitautien elävistä kudoksista tällaisten sairauksien käsittelyä ja hoitoa varten.

PRAC:n näkemys väittämästä, jonka mukaan gadodiamidilla (Omniscan) olisi ainutlaatuinen käyttötarkoitus sydänlihaksen perfuusiokuvauksessa, oli, että koko kehon MRI-käyttötarkoitus kattaa sydämen kuvauksen, mukaan lukien sydänlihaksen perfuusiokuvauksen.

Nämä päätelmät ovat yhdenmukaisia tilapäisessä asiantuntijatapaamisessa ilmaistun asiantuntijoiden kannan kanssa, toisin sanoen lineaarisia ja makrosyklisiä aineita voidaan käyttää vaihtokelpoisesti sydämen kuvauksessa, ja niiden kliinisessä hyödyssä ei ole määritettyä tai havaittua eroa.

Multihancen väestöryhmäkohtaiset käyttötarkoitukset

Lapsiväestöllä käytettävän Multihancen osalta pantiin merkille, että vaikka maksasoluihin liittyvä karsinoma ja metastaattiset vauriot ovat yleisiä aikuisväestössä, maksasairaudet ovat lapsilla pikemminkin levinneitä kuin keskittyneitä ja kasvaimet harvinaisia. PRAC:n johtopäätöksenä oli, että

saatavilla olevien tietojen perusteella Multihancen käyttöä voidaan jatkaa lapsipotilailla viivästyneen vaiheen maksakuvauksessa.

Multihancen suurempi relaksiivisuus

Sen väitteen osalta, että Multihancen suurempi relaksiivisuus saisi aikaan paremman kuvausvahvistuksen ja diagnostisen suorituskyvyn kuin muut GdCA-aineet, pantiin merkille, että suurempi relaksiivisuus, joka saa aikaan voimakkaamman signaalin ja kirkkaamman kuvan, ei automaattisesti tarkoita eroja diagnostisessa suorituskyvyssä. Tämän takia päätelmälle, jonka mukaan kahden GdCA-aineen välillä on merkittäviä ja kliinisesti olennaisia eroja diagnostisessa suorituskyvyssä, on saatava luotettavaa näyttöä kliinisistä tutkimuksista, mukaan lukien todisteita paremmasta kliinisestä tuloksesta ja potilaiden hoidosta, mutta tällaista näyttöä ei ole olemassa tällä hetkellä; vaikutusta diagnostiseen ajatteluun ja potilaan hoitoon ei ole todistettu.

PRAC tarkastelikin kahden yksilönsisäisen ristiinvertailun tuloksia (Multihance 0,1 mmol painokiloa kohden verrattuna kahteen aktiiviseen vertailuaineeseen (gadopentetaattidimeglumiini ja gadodiamidi) 0,1 mmol painokiloa kohti) potilailla, joilla on tai epäillään olevan aivo- tai selkärankasairaus ja joille tehdään keskushermostojärjestelmän (CNS) MRI-kuvaus (MH-109, MH-130), ja teki päätelmän, että tutkimuksissa käytettiin kahdella GdCA-aineella saatujen MRI-kuvausten rinnakkaista sokkovertailua, jolloin tulokset puolsivat Multihancea kuvien kirkkauden takia, mutta huomioon ei otettu saatavilla olevien diagnostisten tietojen eroja tai diagnostisen ajattelun, potilaan hoidon tai kliinisten seurausten vaikutusta. Erityisesti todettiin, että tutkimustuloksissa ei osoitettu suoraan vaikutusta potilaan hoitoon.

Lisäksi makrosyklisten GdCA-aineiden (Dotarem, Prohance ja Gadovist) valmisteyhteenvedoista, joissa suositellaan suurempaa annosta CNS-kuvauksessa visualisoinnin ja angiografian parantamiseksi mutta ei koko kehon kuvauksessa, PRAC katsoi, että kliinisesti merkityksellisistä eroista diagnostisessa suorituskyvyssä Multihancen ja makrosyklisten aineiden välillä on saatava luotettavaa näyttöä pikemminkin kliinisistä vertailututkimuksista kuin hyväksytyjen, mahdollisesti rajallisten valmisteyhteenvedojen vertailusta.

PRAC:n näkemys väitteestä, jonka mukaan Multihancen yhteydessä sydämeen ja verisuoniin liittyvien haittavaikutusten riski on pienempi, oli, että muut kuin kliiniset tiedot sekä saatavilla olevat kliiniset tiedot eivät osoita eroa sydämeen ja verisuoniin liittyvässä riskissä (mukaan lukien pidentynyt QT-aika) viivästetyn vaiheen maksankuvausaineiden yhteydessä.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioiden yleisyyden mahdollisten erojen osalta PRAC huomautti, että kyse on tunnetuista, epäsäännöllisistä reaktioista kaikkien GdCA-aineiden yhteydessä. Maailmanlaajuisesta käytöstä huolimatta vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia; nokkosihottuma on tyypillisin esiintymistapa. Kuolemantapaukset ovat erittäin harvinaisia. Vaikka reaktioriski saattaakin olla suurempi lääkeallergiaa aiemmin sairastaneilla potilailla, riski on siltikin erittäin pieni. Ihoärsytyskoetta voitaisiin hyödyntää vaihtoehtoisen GdCA-aineen tunnistamisessa. Esilääkitystä antihistamiineilla ja kortikoideilla voitaisiin myös käyttää. Yleisesti ottaen kaikissa radiologisissa toimenpiteissä voidaan olettaa käytettävän asianmukaista lääkitystä, välineitä ja yliherkkyysreaktioiden hoidossa kokenutta henkilöstöä.

Mitä tulee väitettyihin Omniscanista tai muista GdCA-aineista aiheutuvien yliherkkyysreaktioiden välisiin eroihin saatavilla olevien epidemiologisten tietojen meta-analyysien perusteella, PRAC piti näitä eroja liian pieninä, jotta ne voisivat vaikuttaa riski-hyötysuhteeseen, ja katsoi, että tarvittaisiin erittäin

laajoja kliinisiä lääketutkimuksia, jotta voitaisiin vahvistaa tilastollinen ero yliherkkyysoireiden yleisyydessä. Tilapäisen asiantuntijatapaamisen asiantuntijat olivat samaa mieltä asiasta.

NSF

NSF-riskin huomioimisen osalta PRAC toisaalta tukeutui aiempaan arviointiin ja eri GdCA-aineiden NSF-riskiluokitukseen, mutta toisaalta PRAC arvioi, että NSF-riski vaikuttaa GdCA-aineiden turvallisuusprofiiliin ja että se on otettava huomioon määritettäessä näiden tuotteiden koko turvallisuusprofiili ja tästä seuraava vaikutus tuotteiden riski-hyötysuhteeseen.

Kansallinen arviointi

Aiempaan kansallisella tasolla tehtyyn arviointiin viittauksen (tyypin II variaatio Multihancen käyttötarkoituksen laajentamiseksi, UK/H/0234/001-002/II/038) yhteydessä on pantava merkille, että variaation soveltamisen arvioinnissa käytettiin eri laajuutta kuin 31 artiklan menettelyssä ja näin ollen nämä kaksi menettelyä perustuvat erilaisiin tietoihin; näin voidaan perustella erilainen tulos. Lisäksi variaatio toteutettiin rinnakkain PRAC:n arvioinnin kanssa, minkä takia katsottiin, että variaation päätelmät saatiin rajoittamatta käynnissä olevan EU:n arvioinnin tuloksia.

Kliiniset tutkimukset

PRAC pysyi kannassaan, jonka mukaan kliinisten tutkimusten tekeminen gadoliniumin aivoihin kertymiseen liittyvän mahdollisen riskin selvittämiseksi täysin ei ole mahdollista kohtuullisessa ajassa. Jos tällaisia tutkimuksia aiotaan kuitenkin tehdä, potilaat kantaisivat riskit niin kauan kuin käynnissä oleva tutkimus ei ole valmis.

Riskien pienentämistoimet

Myyntiluvan haltijat toimittivat useita ehdotuksia riskien pienentämistoimiksi, jotka liittyvät GdCA-aineiden kertymiseen ja jäämiseen aivoihin potilailla, jotka altistuvat kyseisille aineille diagnoosimenettelyjen yhteydessä:

- Valmisteyhteenvedon olisi päivitettävä, jotta lääkäri saa tiedot aineen kertymisestä aivoihin, ja altistumisesta on vähennettävä, sekä näistä päivitetystä tiedoista on ilmoitettava.
- Valmisteyhteenvedon tietoja olisi täydennettävä näyttöön perustuvilla opetusohjelmilla.
- Annostelua olisi laajennettava pienempiin annoksiin tietyissä käyttötarkoituksissa ja kliinisissä tilanteissa, joissa tämän on osoitettu olevan asianmukaista teknisen edistyneen takia.

Ensinnäkin PRAC pani merkille, että kertyminen aivoihin on laskimoon annettaville lineaarisille GdCA-aineille ominainen ominaisuus, minkä takia valmisteyhteenvedon tiedot aivoihin kertymisestä eivät vähennä tähän kertymiseen liittyviä mahdollisia riskejä. Myöskään opetusmateriaalin käyttöönotto ei vaikuttaisi tähän.

Lisäksi PRAC katsoi, että laskimoon annettavien lineaaristen GdCA-aineiden käyttöä ei ole mahdollista rajoittaa tiettyihin käyttötarkoituksiin tai tietyille potilasryhmille seuraavista syistä:

- Tällä hetkellä ei voida määrittää tiettyä potilasryhmää, jolla olisi pienempi riski aineen aivoihin kertymisestä. Näin ollen aineen aivoihin ja kehon kudoksiin kertymisen mahdollista riskiä ei voida vähentää suosituksilla käytön estämisestä tietyissä ryhmissä (esim. lapset, raskaana olevat naiset, munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, muut ryhmät) tai välttämällä käyttöä tietyissä kuvauksissa tai kliinisissä tilanteissa, mukaan lukien toistuva käyttö, tai rajoittamalla uudelleenaltistuminen tiettyihin aineisiin tai tuoteluokkiin. PRAC huomautti myös, että NSF:n osalta voitaisiin kuitenkin

määrittää tietty potilasryhmä (munuaisten vajaatoiminta ja potilaat maksansiirron perioperatiivisessa vaiheessa) ja käytön välttäminen näillä ihmisryhmillä vaikuttaa vähentäneen NSF-riskiä.

- Näiden toimenpiteiden käytännön toimeenpanoa ei myöskään katsota toteuttamiskelpoiseksi kliinisessä tilanteessa. Kliinisessä arjessa on käytännössä hankalaa rajoittaa tehokkaasti potilaan elinaikana annettujen annosten määrää. Annosten määrään perustuva rajoitus ei ole mahdollinen kliinisessä työssä, koska aiemmista GdCA-aineille altistumisista ja niissä käytetystä GdCA-aineen tyyppistä ei ole välttämättä riittäviä rekisteröityjä tietoja. Lisäksi käyttökertojen toistamistiheyttä ja aikoja ei ole välttämättä kirjattu täysimääräisesti radiologin potilasasiakirjoihin, ja/tai nämä tiedot eivät välttämättä ole myöhemmin tapausta käsittelevän radiologin tai yleislääkärin saatavilla, koska potilas on vaihtanut radiologia/yleislääkäriä useita kertoja asuinpaikan vaihtumisen tai muiden syiden takia.
- Lineaaristen GdCA-aineiden käyttörajoitus jättäisi edelleen muun väestön potilaat alttiiksi haittariskille, vaikka dekelatoidun gadoliniumin aivoihin tai kehon muihin kudoksiin varastoitumisen turvallista kynnyksarvoa ei tunneta. Ei myöskään ole mahdollista määrittää aikaa, jolloin mitään haittavaikutusta ei ehtisi tulla ilmi.

Näin ollen gadoliniumin aivoihin kertymistä koskevan näytön ja todennäköisten haittavaikutusten sekä gadoliniumin muihin kudoksiin kertymisen ja siihen liittyvien havaittujen riskien osalta ja ottaen huomioon, että vähemmän rajoittavat riskinpientämistoimenpiteet eivät ole toteuttamiskelpoisia tai riittäviä gadoliniumin aivoihin tai muihin kudoksiin kertymisen riskin saattamiseksi hyväksyttävälle tasolle PRAC katsoi, että laskimoon annettavien lineaaristen GdCA-aineiden markkinointiluvan peruminen on asianmukaisin toimenpide näihin tuotteisiin liittyvien riskien vähentämiseksi.

Asiantuntijoiden kuuleminen

PRAC arvioi, että toinen tilapäinen asiantuntijatapaaminen oli järjestettävä joidenkin Braccon ja GE Healthcaren toimittamiin yksityiskohtaisiin perusteluihin kuuluvien asioiden käsittelemiseksi.

Yleisesti ottaen asiantuntijat esittivät erilaisia näkemyksiä riskinpientämistoimenpiteistä.

Yksi asiantuntijaryhmä (sekä potilasedustaja) tuki PRAC:n suositusta (eli lineaaristen aineiden kieltämistä Primovistia ja nivelen sisään annettavaa Magnevistia lukuun ottamatta) ja sen perusteluja, lukuun ottamatta Multihance-suspension kieltämistä maksan kuvaamisessa, sillä tälle käyttötarkoitukselle ei ole olemassa makrosyklisiä aineita ja Primovistia ei ole saatavilla yhdessä jäsenvaltiossa. Lisäksi mainittiin, että tällä hetkellä asiantuntijat eivät ole juurikaan huolissaan nimenomaan makrosyklisten aineiden käytöstä kliinisessä työssä, ja nykyiset kaikkia GdCA-aineita koskevat ja turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet johtuvat lineaaristen GdCA-aineiden kliinisestä käytöstä.

Toinen asiantuntijaryhmä antoi tukensa näkemykselle, jonka mukaan makrosykliset aineet ovat stabiilimpia ja ensisijaisia vaihtoehtoja varjoaineina. Ryhmä ei kuitenkaan kannattanut lineaaristen aineiden kieltoa, sillä jotkut radiologit saattavat pitää niiden teknisiä ominaisuuksia ensisijaisina joissakin olosuhteissa (esim. rinnan tai aivojen kuvaus), erityisesti silloin, kun kuvausmenettelyä ei tarvitse toistaa usein tai jos aineita voidaan käyttää toissijaisina aineina. Tämän näkemyksen mukaisesti olisi myös tärkeää täydentää menettelyä toimilla, joilla terveydenhuollon ammattilaisille, erityisesti kuvauksia pyytävälle lääkäreille, tiedotettaisiin paremmin varjoainevaihtoehtoista eri olosuhteissa ja käyttötarkoituksissa; näin voitaisiin parantaa yleistä tietoisuutta riski-hyötyanalyyseista.

Asiantuntijaryhmässä esitettiin myös välimaastoon sijoittuva näkemys siitä, että lineaarisia aineita ei pitäisi kieltää mutta että makrosyklisiä aineita pitäisi käyttää ensisijaisina varjoaineina (paitsi maksan

yhteydessä), elleivät myyntiluvan haltijat esitä merkityksellisiä kokeisiin perustuvia tietoja, jotka osoittavat selvästi parempia potilaan hoidon tuloksia käytettäessä lineaarista ainetta makrosyklisiin aineisiin verrattuna.

Asiantuntijat totesivat kaikista gadoliniumia sisältävistä varjoaineista, että yleisiä ALARA-varovaisuusperiaatteita (as low as reasonably achievable) olisi noudatettava ja että kaikille GdCA-aineille altistuminen olisi pidettävä mahdollisimman vähäisenä joko annosta pienentämällä tai vaihtoehtoisia diagnoosimenetelmiä käyttämällä mahdollisuuksien mukaan.

Tapaamisen yksityiskohtaiset päätelmät esitetään PRAC:n arviointiraportin liitteessä 11.

Lopullinen riski-hyötysuhde

Lineaariset GdCA-tuotteet

Ottaen huomioon GdCA-aineiden aivoihin kertymistä koskevan näytön, sen tosiseikan, että lineaarisia yhdisteitä on havaittu aivoissa paljon suurempia määriä kuin makrosyklisiä yhdisteitä ja että ne pysyvät aivoissa pidempään, ja huomioiden muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa osoitetun gadoliniumin toksisuuden, vakavan huolenaiheen potentiaalisesta neurologisesta haitasta, varastoitumisesta muihin kudoksiin ja sen mahdollisista riskeistä sekä lineaaristen GdCA-aineiden käyttöön liittyvät tunnistetut riskit (mukaan lukien NSF-riski ja gadoliniumiin liittyvien plakkien riski) ja näiden aineiden koko turvallisuusprofiiliin osalta PRAC pysyi päätelmissään, joiden mukaan laskimoon annettavien lineaaristen aineiden tuoma hyöty MR-kuvauksen vahvistuksessa ei ole suurempi kuin näiden tuotteiden tunnetut ja mahdolliset riskit.

PRAC tarkasteli myös kahta lineaarista GdCA-ainetta, gadoksetihappoa (Primovist) ja gadobeenihappoa (Multihance). Nämä aineet kertyvät maksaan, ja ne ovat siksi kliinisesti hyödyllisiä kuvannettaessa vähän verisuonia sisältäviä maksavaurioita, erityisesti viivästetyn vaiheen kuvauksessa, koska tällaisia vaurioita ei voida tutkia asianmukaisesti aineilla, jotka eivät kerry maksaan; näin mahdollistetaan mahdollisesti hengenvaarallisten sairauksien varhainen diagnosointi. Tämän takia PRAC arvioi, että gadobeenihapon ja gadoksetihapon hyödyt ovat suuremmat kuin niiden riskit maksan viivästetyn vaiheen kuvauksen yhteydessä. PRAC katsoi kuitenkin, että gadoliniumin kertymiseen liittyviä riskejä merkittävämpi kliininen hyöty saadaan vain maksan viivästetyn vaiheen kuvauksessa, minkä takia PRAC suositteli, että gadobeenihapon käyttötarkoitus rajataan vain tähän käyttöön. PRAC huomautti, että gadoksetihapon käyttötarkoitus liittyy vain maksan kuvaukseen.

Makrosykliset GdCA-aineet

Gadoliniumin kudoksiin varastoitumisen erittäin vähäisen potentiaalin, stabiiliuden ja dekelation pienen riskin nojalla PRAC säilytti suosituksensa, jonka mukaan makrosyklisten aineiden hyödyt ovat suuremmat kuin niiden riskit. PRAC suositteli käytön rajoittamista pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla saadaan riittävä vahvistus diagnostisia tarkoituksia varten, ja asianmukaisten varoitusten käyttämistä tuotetiedoissa, jotta gadoliniumin mahdollinen kertyminen aivoihin ja muihin elimiin ja kudoksiin pysyy mahdollisimman vähäisenä.

Nivelen sisään annettavat GdCA-tuotteet

PRAC pysyi myös päätelmissään siitä, että lineaarisen GdCA-aine Magnevistin nivelen sisään annettavan käytön hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit (muutettavissa tuotetietojen muuttuessa), sillä ainetta annetaan erittäin pieninä annoksina ja sen kudoksiin kertymisen riski on pieni.

Perusteet PRAC:n suositukselle

Ottaen huomioon, että

- stabiiliutta koskevat tiedot niin in vitro -tutkimuksissa kuin muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa osoittavat, että lineaariset gadoliniumia sisältävät varjoaineet (GdCA-aineet) vapauttavat gadoliniumia ligandimolekyyleistä suurempia määriä kuin makrosykliset aineet;
- gadoliniumia on mitattu aivoissa sekä välillisesti tutkimuksissa, jotka osoittavat signaalin intensiteetin kasvun, että suoraan tutkimuksissa, joissa mitataan gadoliniumpitoisuuksia massaspektrometrialla, mukaan lukien menetelmät, joilla voidaan määrittää sijainti aivoissa (LA-ICP-MS) ja gadoliniumtyyppien (GPC-MS) erottelu;
- muiden kuin kliinisten tietojen perusteella sekä lineaariset että makrosykliset aineet voivat levitä aivoihin. Lineaariset aineet kuitenkin varastoituvat aivoihin ja pysyvät siellä yhden vuoden ajan tai pidempään. Makrosykliset aineet aiheuttavat vain ohimenevän gadoliniummäärän kasvun aivoissa ja huuhtoutuvat nopeasti pois;
- vaikka gadoliniumin kertymisen aivoihin ei ole toistaiseksi osoitettu aiheuttavan neurologisia haittavaikutuksia, esimerkiksi kognitiivisia häiriöitä tai liikehäiriöitä, pitkän aikavälin turvallisuustiedot ovat rajalliset. Haittavaikutukset ja mahdollinen yhteisvaikutus sairausprosessien kanssa ovat todennäköisiä, kun huomioon otetaan tiedot, jotka tukevat olettamusta siitä, että lineaariset aineet dekelatoituvat in vivo, sekä kelatoitumattoman gadoliniumin tunnettu toksisuus. Toksisuutta on havaittu muissa kudoksissa, joihin ainetta kertyy (mukaan lukien NSF, ihoplakit), ja muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa;
- gadoliniumin on raportoitu kertyvän myös moniin muihin kudoksiin, mukaan lukien maksaan, munuaisiin, lihaksiin, ihoon ja luihin, muissa kuin kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa. On vahvaa näyttöä siitä, että ligandista mahdollisesti vapautuvan gadoliniumin ja näihin kudoksiin ja elimiin varastoituvan gadoliniumin määrän välillä on korrelaatio;
- lineaarisiin GdCA-aineisiin liittyy merkittävä NSF-riski, joskin nykyiset riskin pienentämistoimenpiteet vaikuttavat tehokkailta lääkkeiden haittavaikutusreaktioiden spontaanin raportoinnin perusteella;
- NSF:n lisäksi on näyttöä myös siitä, että muut haittavaikutukset liittyvät lineaarisille GdCA-aineille altistumiseen, erityisesti gadoliniumiin liittyvät ihoplakit;
- kliinisiä tutkimuksia, niin havaintotutkimuksia kuin interventiotutkimuksiakin, joissa käsiteltäisiin täysimääräisesti mahdollisiin neurologisiin vaikutuksiin liittyviä vakavia huolenaiheita, ei pidetä toteuttamiskelpoisina kohtuullisessa ajassa. Tämä johtuu mahdollisesti kiinnostavien tulosten aikavälistä, edellyttävästä pitkän aikavälin seurannasta ja MRI-kuvauksissa käyvän potilasväestön heterogeenisyydestä;
- PRAC harkitsi riskin pienentämistoimenpiteiden vaihtoehtoja. Ei voitu kuitenkaan määrittää tiettyä potilasryhmää, jolla olisi pienempi riski aineen kertymisestä aivoihin, tai turvallista kynnsarvoa aineen kertymiselle aivoihin, joten katsottiin, että lineaaristen GdCA-aineiden käytön rajoittaminen tiettyihin käyttötarkoituksiin tai tietyille potilasryhmille ei ole asianmukaista. PRAC katsoi myös, että potilaan koko elinaikana annettujen annosten määrälle on käytännössä vaikeaa määrittää tehokasta rajoitusta.
- PRAC katsoi, että lineaarisiin, laskimoon annettaviin GdCA-aineisiin, gadobeenihappoon (kaikissa käyttötarkoituksissa maksan kuvausta lukuun ottamatta), gadodiamidiin, gadopenteettihappoon ja gadoversetamidiin, liittyvä riski koko turvallisuusprofiili huomioon ottaen, mukaan lukien aivoihin ja muihin kudoksiin kertymisestä aiheutuva mahdollinen lisäriski, on suurempi kuin hyödyt;

- PRAC otti huomioon, että lineaariset laskimoon annettavat aineet, Multihance (gadobeenihappo) ja Primovist (gadoksetihappo), kertyvät maksaan, ja ne ovat siksi kliinisesti hyödyllisiä kuvannettaessa vähän verisuonia sisältäviä maksavaurioita, erityisesti viivästetyn vaiheen kuvauksessa, koska tällaisia vaurioita ei voida tutkia asianmukaisesti aineilla, jotka eivät kerry maksaan; näin mahdollistetaan mahdollisesti hengenvaarallisten sairauksien varhainen diagnosointi. Tämän takia PRAC arvioi, että gadobeenihapon ja gadoksetihapon hyödyt ovat suuremmat kuin näihin tuotteisiin liittyvät riskit maksan kuvauksen yhteydessä;
- käytettäessä nivelen sisään injektoitavaa Magnevistia (gadopenteettihappo) pieninä annoksina ja otettaessa huomioon potilaiden rajallinen toistuva altistuminen sekä aivoihin kertymistä koskevan näytön puuttuminen PRAC katsoi, että tämän tuotteen hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit.

Edellä esitetyn nojalla PRAC katsoi seuraavaa:

Laskimoon annettavaa gadobutrolia, gadoteerihappoa, gadoteridolia, gadoksetihappoa, laskimoon annettavaa gadobeenihappoa maksan kuvaamisen käyttötarkoituksessa, nivelen sisään annettavaa gadoteerihappoa ja nivelen sisään annettavaa gadopenteettihappoa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on käyttöä puoltava, jos tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset:

- nivelen sisään annettavaa lineaarista ainetta gadopenteettihappo (Magnevist), ja laskimoon annettavia lineaarisia aineita gadoksetihappo (Primovist) ja gadobeenihappo (Multihance) koskevien myyntilupien ehtojen muuttaminen valmisteyhteenvedon 4.1, 4.2, 4.4. ja 5.2 kohdan muutosten osalta, mukaan lukien käyttötarkoitusten poistaminen,
- makrosyklisen aineiden (gadoteridoli (Prohance), gadobutroli (Gadovist), gadoteerihappo (Dotarem ja Artirem)) myyntilupien ehtojen muuttaminen valmisteyhteenvedon 4.1 ja 4.2 kohdan muutosten osalta.

Laskimoon annettavaa gadobeenihappoa (kaikki muut käyttötarkoitukset kuin maksan kuvaus), gadodiamidia, gadopenteettihappoa (laskimoon annettuna) ja gadoversetamidia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole enää puoltava, ja kyseiset myyntiluvat on peruttava.

Peruutuksen kumoamiseksi PRAC suositteli, että myyntiluvan haltijoiden on toimitettava näyttöä seuraavista:

- kliinisesti merkittävät hyödyt, joita ei tällä hetkellä ole määritetty tietyssä väestössä tai käyttötarkoituksessa ja jotka ovat suuremmat kuin tuotteeseen liittyvät riskit,
- tai osoitus siitä, että tuote (mahdollisesti muutettuna tai muuttamattomana) ei dekelatoidu merkittävästi eikä aiheuta gadoliniumin varastoitumista kudoksiin, mukaan lukien ihmisäivöihin.

CHMP:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä johtopäätöksistä, jotka koskevat PRAC:n suositukseen liittyviä eroja

Tarkasteltuaan PRAC:n suositusta CHMP:n kantana on, että PRAC:n perusteisiin ja suositukseen tarvitaan seuraavat selvennykset:

Makrosyklisten aineiden nopeaa huuhtoutumista koskevan lausuman "makrosykliset aineet aiheuttavat vain ohimenevän gadoliniummäärän kasvun aivoissa ja huuhtoutuvat nopeasti pois" osalta CHMP katsoi, että on riittävää tarkastella huomiota siitä, että gadoliniummittaukset aivoissa pitkällä aikavälillä osoittivat eroja lineaaristen ja makrosyklisten aineiden välillä pitkän aikavälin kertymisen osalta. Tämän takia tätä lausumaa ei säilytetä.

Lisäksi CHMP tarkasteli gadoliniumin aivoihin kertymiseen liittyvää mahdollista haittaa käsittelevää lausumaa: *"vaikka gadoliniumin aivoihin kertymisen ei ole osoitettu aiheuttavan neurologisia haittavaikutuksia, esimerkiksi kognitiivisia häiriöitä tai liikehäiriöitä, pitkän aikavälin turvallisuustiedot ovat rajalliset. Haittavaikutukset ja mahdollinen yhteisvaikutus sairausprosessien kanssa ovat mahdollisia, kun huomioon otetaan tiedot, jotka tukevat olettamusta siitä, että lineaariset aineet dekelatoituvat in vivo, sekä kelatoitumattoman gadoliniumin tunnettu toksisuus muiden kuin kliinisten tietojen perusteella."* Ottaen huomioon laajan altistumisen ja gadoliniumin aivoihin kertymisen kliinisten tai muiden kuin kliinisten haittaseurausten puuttumisen CHMP katsoi, että tällaiset haittavaikutukset ja mahdollinen yhteisvaikutus sairausprosessien kanssa ovat pikemminkin "mahdollisia" kuin "todennäköisiä", sillä jälkimmäinen muotoilu viittaisi vahvemmin mahdolliseen haittaan; vastaavasti myös ilmaisu "toistaiseksi" poistettiin.

Ihoplakkeja koskeva perustelu *"NSF:n lisäksi on näyttöä myös siitä, että muut haittavaikutukset liittyvät lineaarisille GdCA-aineille altistumiseen, erityisesti gadoliniumiin liittyvät ihoplakit"* perustuu rajalliseen määrään tapauksia, minkä takia CHMP ei pitänyt sitä asiaankuuluvana perusteena joidenkin laskimoon annettavien lineaaristen GdCA-aineiden kiellolle.

CHMP oli yleisesti ottaen samaa mieltä myyntiluvan kumoamista koskevasta ehdosta, jonka mukaan myyntiluvan haltijan on toimitettava näyttöä siitä, *"että tuote (mahdollisesti muutettuna tai muuttamattomana) ei dekelatoidu merkittävästi eikä aiheuta gadoliniumin varastoitumista kudoksiin, mukaan lukien ihmisaivot"*, mutta CHMP katsoi kuitenkin tarpeelliseksi selventää tämän ehdon merkitystä väärinkäsitysten välttämiseksi. Tämän takia ehdossa ei pidä mainita ilmaisua "mukaan lukien ihmisaivot".

Lisäksi CHMP hyödynsi tilaisuutta selventääkseen, että edellä esitettyjen tieteellisten perustelujen muussa kuin kliinisessä osuudessa käsiteltyä kelatoitumattoman gadoliniumin toksisuutta on havaittu GdCA-aineiden yhteydessä ihossa ja muissa kudoksissa (seurauksena NSF ja ihoplakit), minkä arvioidaan liittyvän kelaatista vapautuneeseen gadoliniumiin. CHMP huomautti myös, että Multihancen (gadobeenihappo) pakkausselosteen muutoksia ei ole pantu täysimääräisesti toimeen PRAC:n arviointiraportissa; oikea sanamuoto esitetään tämän lausunnon liitteessä.

CHMP:n lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- stabiiliutta koskevat tiedot niin in vitro -tutkimuksissa kuin muissa kuin kliinisissä tutkimuksissa osoittavat, että lineaariset gadoliniumia sisältävät varjoaineet (GdCA-aineet) vapauttavat gadoliniumia ligandimolekyyleistä suurempia määriä kuin makrosykliset aineet;
- gadoliniumia on mitattu aivoissa sekä välillisesti tutkimuksissa, jotka osoittavat signaalin intensiteetin kasvun, että suoraan tutkimuksissa, joissa mitataan gadoliniumpitoisuuksia massaspektrometrialla, mukaan lukien menetelmät, joilla voidaan määrittää sijainti aivoissa (LA-ICP-MS) ja gadoliniumtyyppien (GPC-MS) erottelu;
- muiden kuin kliinisten ja kliinisten tietojen perusteella sekä lineaariset että makrosykliset aineet voivat levitä aivoihin. Lineaaristen aineiden käytön jälkeen gadoliniumia voi kuitenkin varastoitua pidempään mitattavissa olevissa määrissä ja pysyä aivoissa yhden vuoden ajan tai pidempään.
- Vaikka gadoliniumin aivoihin kertymisen ei ole osoitettu aiheuttavan neurologisia haittavaikutuksia, esimerkiksi kognitiivisia häiriöitä tai liikehäiriöitä, pitkän aikavälin turvallisuustiedot ovat rajalliset. Haittavaikutukset ja mahdollinen yhteisvaikutus sairausprosessien kanssa ovat mahdollisia, kun huomioon otetaan tiedot, jotka tukevat olettamusta siitä, että lineaariset aineet dekelatoituvat in vivo, sekä kelatoitumattoman gadoliniumin tunnettu toksisuus muiden kuin kliinisten tietojen perusteella;
- gadoliniumin on raportoitu kertyvän myös moniin muihin kudoksiin, mukaan lukien maksaan, munuaisiin, lihaksiin, ihoon ja luihin, muissa kuin kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa. On vahvaa näyttöä siitä, että ligandista mahdollisesti vapautuvan gadoliniumin ja näihin kudoksiin ja elimiin varastoituvan gadoliniumin määrän välillä on korrelaatio;
- lineaarisiin GdCA-aineisiin liittyy merkittävä NSF-riski, joskin nykyiset riskin pienentämistoimenpiteet vaikuttavat tehokkailta lääkkeiden haittavaikutusreaktioiden spontaanin raportoinnin perusteella;
- kliinisiä tutkimuksia, niin havaintotutkimuksia kuin interventiotutkimuksia, joissa käsiteltäisiin täysimääräisesti mahdollisiin neurologisiin vaikutuksiin liittyviä vakavia huolenaiheita, ei pidetä toteuttamiskelpoisina kohtuullisessa ajassa. Tämä johtuu mahdollisesti kiinnostavien tulosten aikavälistä, edellyttävästä pitkän aikavälin seurannasta ja MRI-kuvauksissa käyvän potilasväestön heterogeenisyydestä.
- CHMP harkitsi riskin pienentämistoimenpiteiden vaihtoehtoja. Ei voitu kuitenkaan määrittää tiettyä potilasryhmää, jolla olisi pienempi riski aineen kertymisestä aivoihin, tai turvallista kynnyksiarvoa aineen kertymiselle aivoihin, joten katsottiin, että lineaaristen GdCA-aineiden käytön rajoittaminen tiettyihin käyttötarkoituksiin tai tietyille potilasryhmille ei ole asianmukaista. CHMP katsoi myös, että potilaan koko elinaikana annettujen annosten määrälle on käytännössä vaikeaa määrittää tehokasta rajoitusta;
- CHMP katsoi, että lineaarisiin laskimoon annettaviin GdCA-aineisiin gadobeenihappoon (kaikissa käyttötarkoituksissa maksan kuvausta lukuun ottamatta), gadodiamidiin, gadopenteettihappoon ja gadoversetamidiin liittyvä riski koko turvallisuusprofiili huomioon ottaen, mukaan lukien aivoihin ja muihin kudoksiin kertymisestä aiheutuva mahdollinen lisäriski, on suurempi kuin hyödyt;
- CHMP otti huomioon, että lineaariset laskimoon annettavat aineet Multihance (gadobeenihappo) ja Primovist (gadoksetihappo) kertyvät maksaan, ja ne ovat siksi kliinisesti hyödyllisiä kuvannettaessa vähän verisuonia sisältäviä maksavaurioita, erityisesti viivästetyn vaiheen kuvauksessa, koska tällaisia vaurioita ei voida tutkia asianmukaisesti aineilla, jotka eivät kerry maksaan; näin mahdollistetaan mahdollisesti hengenvaarallisten sairauksien varhainen diagnosointi. Tämän takia

CHMP arvioi, että gadobeenihapon ja gadoksetihapon hyödyt ovat suuremmat kuin näihin tuotteisiin liittyvät riskit maksan kuvauksen yhteydessä;

- käytettäessä nivelen sisään injektoitavaa Magnevistia (gadopenteettihappo) pieninä annoksina ja otettaessa huomioon potilaiden rajallinen toistuva altistuminen sekä aivoihin kertymistä koskevan näytön puuttuminen CHMP katsoi, että tämän tuotteen hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit.

Päätelmät

Tämän perusteella CHMP katsoi, että laskimoon annettavaa gadobutrolia, gadoteerihappoa, gadoteridolia, gadoksetihappoa, laskimoon annettavaa gadobeenihappoa maksan kuvaamisen käyttötarkoituksessa, nivelen sisään annettavaa gadoteerihappoa ja nivelen sisään annettavaa gadopenteettihappoa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen käyttöä puoltava, jos tuotetietoihin tehdään muutoksia.

Näin ollen CHMP suosittelee, että laskimoon annettavaa gadobutrolia, gadoteerihappoa, gadoteridolia, gadoksetihappoa, laskimoon annettavaa gadobeenihappoa maksan kuvaamisen käyttötarkoituksessa, nivelen sisään annettavaa gadoteerihappoa ja nivelen sisään annettavaa gadopenteettihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lisäksi CHMP katsoo, että gadodiamidia, gadopenteettihappoa ja gadoversetamidia sisältävien laskimoon annettavien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole enää puoltava.

Tämän nojalla ja direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti CHMP suosittelee gadodiamidia, gadopenteettihappoa ja gadoversetamidia sisältävien laskimoon annettavien lääkevalmisteiden myyntilupien perumista.

Gadodiamidia, gadopenteettihappoa ja gadoversetamidia sisältävien laskimoon annettavien lääkevalmisteiden kiellon perumiseksi myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava näyttöä seuraavista:

- kliinisesti merkittävät hyödyt, joita ei tällä hetkellä ole määritetty tietyssä väestössä tai käyttötarkoituksessa ja jotka ovat suuremmat kuin tuotteeseen liittyvät riskit,
- tai osoitus siitä, että tuote (mahdollisesti muutettuna tai muuttamattomana) ei dekelatoidu merkittävästi eikä aiheuta gadoliniumin varastoitumista kudoksiin.

Lisäksi CHMP sopi, että myyntiluvan haltijoiden on lähetettävä ilmoitus terveydenhuollon ammattilaisille yhteisenä kirjeenä, josta myyntiluvan haltijat ovat sopineet yhdessä.