

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A CHMP a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkével összhangban értékelte a PRAC 2017. július 6-án elfogadott ajánlását.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Háttér

A gadolíniumtartalmú kontrasztanyagok (GdCA-k) a paramágneses gadolínium (III) különböző típusú szerves kelátorokkal képzett komplexei. Kontrasztfokozás céljából használják a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) és a mágneses rezonanciás angiográfia (MRA) során. A GdCA-k osztályozhatók a szerkezetük szerint: lineáris (gadodiamid, gadopentetinsav, gadobeninsav, gadoxetinsav, gadoverszetamid) vagy makrociklusos (gadoteridol, gadobutrol, gadoterinsav), illetve a képződött komplex teljes töltése szerint (ionos és nem ionos).

Egy, a 2010/83/EK irányelv 31. cikke szerinti és 2010-ben befejezett, korábbi betérjesztési eljárásban az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megállapította, hogy a GdCA-k alkalmazása összefüggésbe hozható a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) kockázatával, amely veseelégtelenségben szenvedő betegeknél jelentkező, a bőr, az ízületek és a belső szervek fibrózisával járó, súlyos és életet veszélyeztető szindróma. A CHMP megállapította, hogy az NSF kockázata eltérő az egyes gadolíniumtartalmú kontrasztanyagok tekintetében, ami alapján a GdCA-kat három különböző NSF kockázati csoportba (magas kockázat, közepes kockázat, alacsony kockázat) sorolták.

A betérjesztés lezárása óta számos, állatokkal és emberekkel végzett vizsgálatot publikáltak, amelyek a gadolínium felhalmozódását igazolták a GdCA-k alkalmazását követően a szövetekben, például a májban, a vesében, az izomban, a bőrben és a csontban. Továbbá a közelmúltban megjelent publikációk kimutatták a gadolínium agyban történő felhalmozódását is.

2016 januárban egy PSUSA (időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés egyedi értékelése) eljárás keretében a PRAC áttekintette a gadolínium agyban történő felhalmozódásával kapcsolatos, összes, rendelkezésre álló irodalmat és adatot, és javaslatot tett azon állítás törlésére a GdCA-k terméktájékoztatóiból, amely szerint a termékek nem hatolnak át az ép vér-agy gáton. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjait felkérték arra is, hogy ezekre a készítményekre vonatkozóan aktualizálják a biztonsági előírásokat a kockázatkezelési tervekben a kapott eredmények tükrében. Ugyanakkor a PRAC úgy ítélte meg, hogy az agyi felhalmozódásra és ennek klinikai következményeire vonatkozó ismereteket a megfelelő keretek között tovább kell vizsgálni, ami így egy EU-s szintű felülvizsgálatot igényel.

2016. március 9-én az Európai Bizottság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a gadolíniumot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC értékelte a gadodiamidot, gadopentetinsavat, gadobénsavat, gadoxetinsavat, gadoteridolt, gadobutrolt, gadoterinsavat és gadoverszetamidot tartalmazó gyógyszerek biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó, összes, rendelkezésre álló adatot a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint végzett eljárás során.

Előnyök

A GdCA-k előnyeit azon képességük alapján igazolták, hogy javítják az MR-képzés minőségét a natív MR-felvételekhez képest azáltal, hogy hozzájárulnak az ilyen vizsgálatok diagnosztikus hatékonyságához a betegség felismerése, a prognózis, valamint a betegmenedzselés terén az adott klinikai kimenetel elérése érdekében. Ez a kontrasztfokozás fontosnak bizonyult a test több különböző területe, valamint a belső szervek anatómiájának, fiziológiájának és funkcionalitásának láthatóvá tétele szempontjából egy olyan diagnosztikai rendszer részeként, amely a betegségek széles skáláját vizsgálja, beleértve a daganatokat, a gyulladásos betegségeket és a degeneratív elváltozásokat.

A GdCA-k elfogadott javallatai általánosak, és a teljes test képző vizsgálatához kapcsolódnak, beleértve az összes szervet; kivételt jelentenek azok a célzott javallattal alkalmazott GdCA-k, amelyek különleges fizikokémiai tulajdonságai specifikus képletek kontrasztfokozását teszik lehetővé.

A máj képző vizsgálatánál egyes GdCA-k lehetővé teszik a késői fázisú képzést. Az MRI során a GdCA-kkal elérhető kontrasztfokozásnak két fázisát különíthetjük el:

- a dinamikus fázist, amely során az összes engedélyezett GdCA javítja a máj képző vizsgálatát,
- a késői fázist, amely a GdCA működő hepatociták általi, szelektív felvételén alapul, amely az ép májparenchima kontrasztfokozásában és láthatóvá tételében nyilvánul meg, ezzel párhuzamosan körülhatárolódnak és felismerhetővé válnak különféle léziók, például a ciszták és a hepatocelluláris karcinómák.

Két lineáris GdCA-ról, a gadoxetinsavról és a gadobénsavról igazolták, hogy a hepatociták felveszik azokat, valamint ezek az egyedüli olyan, májspecifikus kontrasztanyagok, amelyekkel dinamikus és késői fázisú képzés is végezhető. Ez egy klinikailag releváns előny, mivel lehetővé teszi a máj képző vizsgálatának dinamikus fázisában való kontrasztfokozást az erősen vaszkularizált májléziók esetében, valamint azoknak a lézióknak a felismerését is, amelyek csak a késői fázisban láthatók.

A gadoxetinsavat jelentős mértékben felveszi a máj, alacsony dózisban alkalmazzák (0,025 mmol/ttkg), és rövid idő elteltével megkezdhető a késői fázisú felvétel. Klinikai hasznossága igazolódott a máj képző vizsgálata tekintetében. Ezért úgy gondolják, hogy a gadoxetinsav további előnnyel jár a betegmenedzselés tekintetében az alacsony alkalmazott dózisnak, a máj általi, nagyon jelentős felvételnek, valamint a késői fázisú képzés megkezdéséig eltelt rövid időnek köszönhetően a gadolíniumexpozíció minimalizálásával.

A gadobénsavról szintén bebizonyították a klinikai hasznosságát a máj vizsgálata során, és felveszi a máj, de ennek mértéke kisebb, magasabb dózist igényel (0,05 mmol/ttkg), és hosszú idő elteltéig szükséges a késői fázisú felvétel megkezdéséhez (40 perc).

Továbbá két GdCA-készítményt, a gadopentetinsavat és a gadoterinsavat a mágneses rezonanciás artrográfia során intraartikuláris alkalmazásra szánt készítmény formájában engedélyezték, és képesek specifikus léziók kontrasztfokozására. Alacsony koncentrációban, az intravénásan alkalmazott GdCA készítményeknél körülbelül 200-szor alacsonyabb koncentrációban használják ezeket, és annak az esélye, hogy egy beteg nagyszámú, ismételt expozíciónak legyen kitéve, kevesebb az MR-artrográfia javallata esetében, mint az intravénás készítmény javallata esetén.

Kockázatok

Nem klinikai adatok

A nem kelatizált gadolínium toxicitása

A nem kelatizált gadolínium toxikusnak bizonyult a nem klinikai vizsgálatok során, hatásai között szerepelt a sejtnekrózis, a fibrózis és az ásványianyag-lerakódással kapcsolatos léziók. Egy patkány idegsejtekkel végzett *in vitro* vizsgálat oxidatív károsodás következtében létrejött, gadolínium-indukált citotoxicitásról számolt be. Továbbá a GdCA-k következtében fellépett toxicitást figyeltek meg egyéb szervekben, például a vesében (amely NSF-hez vezetett) és a bőrben (amely plakkok kialakulásához vezetett), amelyről úgy gondolják, hogy a keláttól felszabadult gadolíniummal áll összefüggésben.

A gadolínium lerakódása az agyban

Jelenleg egyre növekvő mennyiségű bizonyíték található a szakirodalomban arra vonatkozóan, hogy a gadolínium lerakódik az agyban. Számos publikáció áll rendelkezésre patkány modellekkel, amelyek T1-súlyozott jelintenzitás-növekedést mutattak ki a mély kisagyi magvakban – emberekben a *nucleus dentatus*szal ekvivalens – a lineáris kontrasztanyagok alkalmazását követően. A jelintenzitás-növekedés gadobenát-dimeglumin (Multihance) vagy gadopentetát-dimeglumin (Magnevist) alkalmazását követően progresszívebbnek bizonyult a gadodiamidhoz képest. Hasonló kontrasztfokozás nem volt megfigyelhető a gadoterát-meglumin (Dotarem) vonatkozásában.

További vizsgálatokban kísérelték meg a gadolínium agyban történő lerakódását jellemezni és annak mértékét számszerűen meghatározni. Patkánnyal végzett vizsgálatok során a lineáris GdCA-k ismételt alkalmazását követően a patkányagyban talált reziduális Gd legalább három különböző formában volt jelen - oldékony kis molekulák, feltételezhetően változatlan GdCA, oldékony makromolekulák, valamint legnagyobb mennyiségben egy oldhatatlan forma. A lineáris kontrasztanyagot kapó állatokból származó, agyi oldékony frakciók egy hányadát makromolekulák tették ki; a makrociklusos kontrasztanyagot kapó állatok agyában gadolíniumhoz kötött makromolekulát nem mutattak ki. A patkány agyszövetből visszanyert gadolínium legnagyobb mennyiségben a gadodiamid esetében volt megfigyelhető, ezt követte a gadobenát, illetve a gadopentetát.

Egy patkányokkal végzett vizsgálat azt az eredményt is megerősítette, amely szerint a gadolínium dózis-függő szintje az agyban a lineáris kontrasztanyagok vonatkozásában valószínűleg a kumulatív dózissal áll összefüggésben, nem pedig az egyszeri nagy dózisu vagy az ismételt kis dózisu alkalmazással.

Az agyszövettel végzett, nem klinikai elektronmikroszkópia (EM) vizsgálatokból származó adatok szintén alátámasztották a filamentózus elektrondenz Gd-lerakódások jelenlétét azokon a területeken, ahol T1 hiperintenzitást figyeltek meg a gadodiamid alkalmazását követően.

A nem klinikai bizonyítékok kimutatták az agyban a gadolínium kelátkötésből való felszabadulásának hajlamát is a lineáris GdCA-k alkalmazásával kapcsolatosan; a kelátkötésből való felszabadulás lehetőségét nem figyelték meg a makrociklusos GdCA-k esetében. A makromolekulákhoz kötött gadolínium feltételezhetően magasabb relaxivitással rendelkezik, és képes lehet T1-súlyozott jel generálására alacsony koncentrációban.

Az oldékony makromolekulához kötött Gd pontos molekuláris megjelenése nem ismert, azonban valószínűsíthető, hogy a makromolekulák a dekelatizált Gd^{3+} -ionhoz kötődnek.

A gadolínium felszabadulásának megnövekedett lehetősége a lineáris kontrasztanyagok esetében várható, amelyek alacsonyabb kinetikai és termodinamikai stabilitással rendelkeznek, ezért hajlamosabbak a gadolínium szöveti környezetbe történő leadására. Feltételezhető, hogy a gadolínium

képes dekelatizálódni a lineáris GdCA-król, és makromolekulákhoz kötődni az emberi agyban, hasonlóan ahhoz, ahogy a rágcsőagy esetében megfigyelték.

A gadolíniumretenció időtartama az agyban

A nem klinikai vizsgálatok során értékelt lineáris kontrasztanyagok esetében a mély kisagyi magvakban mért T1-jelintenzitás legalább egy éven keresztül perzisztált az intenzitás csökkenése nélkül. A gadodiamid ismételt toxicitási vizsgálatai kimutatták, hogy a gadolínium abszolút alacsony agyi szintjei az alkalmazást követő egy héten keresztül voltak megfigyelhetők. A szintek 20 héten keresztül alacsonyak maradtak, és az 50. héten nem volt további csökkenés megfigyelhető, ami arra utal, hogy hosszú távon gadolínium maradhatott az agyban, amelynek egy év alatt sem volt bizonyítható a kiürülése. Az egyéb lineáris kontrasztanyagok, a gadopentetinsav és a gadobeninsav utolsó alkalmazását követően a gadolínium jelenléte az agyban szintén ugyanezen a szinten maradt ugyanannyi idő elteltével.

A T1-jelintenzitásnak, illetve a gadolíniumkoncentrációnak csak átmeneti emelkedése (ICP-MS-sel¹ történt a mérés, ezért nem tettek különbséget a Gd molekuláris megjelenése szerint) volt megfigyelhető a makrociklusos kontrasztanyagok vonatkozásában. Egy másik vizsgálat kimutatta, hogy a gadoterinsav, egy makrociklusos kontrasztanyag beadását követően egy év elteltével a Gd agyi szintjei 30-szor alacsonyabbak voltak a gadodiamidhoz (lineáris) képest.

Egy másik vizsgálat azt mutatta, hogy a lineáris GdCA-k közé tartozó gadodiamid és gadobeninsav közvetlenül a cerebrospinális folyadékba (CSF) történő beadása megnövekedett jelintenzitást eredményezett a mély kisagyi magvakban patkányokban a beadást követően akár öt héten keresztül. A gadobutrol makrociklusos kontrasztanyag nem mutatott hiperintenzitást ugyanennyi idő elteltével.

Tehát az adatok azt mutatják, hogy a lineáris kontrasztanyagok lerakódnak az agyban, valamint visszamaradnak és perzisztálnak akár egy éven vagy hosszabb időn keresztül. Az adatok arra utalnak, hogy a makrociklusos kontrasztanyagok szintén lerakódnak az agyban, de csak átmeneti gadolíniumszint-emelkedést mutatnak, és rövid időn belül kimosódnak.

Klinikai adatok

Felhalmozódás az agyban

A *nucleus dentatus* és a *globus pallidus* kontrasztfokozódását figyelték meg a natív felvételeken lineáris GdCA-k korábbi alkalmazását követően nagyszámú, emberekkel végzett vizsgálat során. Számos vizsgálat korrelációt mutatott a lineáris GdCA-kkal történő expozíciók száma és a jelintenzitásváltozások között. Ez a kapcsolat tovább erősíti az MR-vizsgálatok annak bizonyítékaként való értelmezését, hogy a gadolínium felhalmozódása az agyban ok-okozati összefüggésben áll a GdCA-kkal történő expozícióval.

A T1 jelintenzitás-növekedést számos nem klinikai és klinikai vizsgálatban dokumentálták, ami azt bizonyítja, hogy az adat érvényes az egér, a patkány és az ember esetében egyaránt, ami megerősíti a jelintenzitás-növekedésről szóló eredmények robusztusságát.

Rendelkezésre állnak újabb MR-tanulmányok, amelyek agyi jelintenzitás-növekedést dokumentáltak a makrociklusos GdCA-kkal összefüggésben, ami arra utal, hogy ezekből a kontrasztanyagokból szintén lerakódhat a gadolínium az agyban. Ugyanakkor ezek a vizsgálatok jelentősen korlátozottak (pl. a vizsgálatok nem tudták kizárni a vizsgálati időszak előtti lineáris GdCA-expozíciót), ezért nem igazolják a makrociklusos kontrasztanyagokkal való ok-okozati kapcsolatot.

¹ ICP-MS: induktív csatolású plazma tömegspektrometria

A posztmortem szövetmintákból származó adatok azt mutatták, hogy a gadolínium legmagasabb agyi koncentrációját olyan betegeknek figyelték meg, akiket számos alkalommal ért gadodiamid-expozíció, ami arra utal, hogy a kapott dózisok száma hatással volt a gadolínium lerakódására. A vizsgálat arra is rávilágított, hogy a jelintenzitás-változás erősen korrelál az ICP-MS-sel kimutatott gadolínium mennyiségével.

Ezen gadolíniumretenció hosszú távú klinikai következményei jelenleg nem ismertek. Bár eddig nem mutattak ki a gadolínium agyi felhalmozódása által okozott káros neurológiai hatásokat, a hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak. Káros hatások és a betegségek folyamataival való, potenciális kölcsönhatások valószínűsíthetők a lineáris kontrasztanyagok *in vivo* dekelatizációjára utaló stabilitási adatok, valamint a nem kelatizált gadolínium ismert toxicitása alapján. Az érintett agyi területek (például a *nucleus dentatus* és a *globus pallidus*) működésével kapcsolatos ismeretek alapján ezek közé a hatások közé a finommotoros készségekre gyakorolt hatások és a kognitív károsodás tartozhatnak, különösen azok esetében, akik olyan neurológiai betegségben szenvednek, amely elfedheti ezeket a jelenségeket. Ezek a hatások későn és enyhe formában jelenhetnek meg.

Ezenkívül felmerült az az aggály, hogy a gadolíniumlerakódás súlyosbíthatja a fennálló gyulladós betegségeket, mivel felhalmozódást figyeltek meg a gyulladós léziókban. Klinikai szakértőkkel vitatták meg ezt az aggályt egy eseti szakértői csoport ülésen, ahol megerősítették a lehetséges összefüggést, azonban a bebizonyítása egyelőre nem történt meg. A szakértők azt is megállapították, hogy valószínűsíthető a káros klinikai következmények összefüggése az agyi gadolíniumretenciával.

Az az aggály is felmerült, hogy a gadolínium-lerakódások bizonyos szövetekből, különösen a csontból, felszabadulhatnak egy későbbi fázisban, például a csontsűrűség csökkenése során az öregedés vagy a terhesség/szoptatás alatt, ami a gadolínium további szisztémás eloszlásának teszi ki a beteget.

A veseelégtelenség hatása

A GdCA-k kiválasztásának fő útja a vesén keresztül zajlik, és a súlyosan károsodott vesefunkció miatt elhúzódó kiürülés elméletileg növelheti az agyszövetben való felhalmozódás esélyét.

A rendelkezésre álló, emberekre vonatkozó adatok azt a következtetést támasztják alá, amely szerint a károsodott vesefunkció ugyan nem szükségszerű előfeltétele az agyi hiperintenzitás növekedésének, viszont a károsodott vesefunkció növeli az agyi felhalmozódás mértékét és a hiperintenzitást.

A vesekárosodásról ismeretes továbbá, hogy növeli a gadolínium hosszú távú retencióját patkányban a GdCA-k *in vivo* gadolíniumfelszabadulásra való hajlamának megfelelően. A gadodiamid ismételt beadása veseelégtelen patkányoknál összefüggésben állt a T1-hiperintenzitás növekedésével a mély kisagyi magvakban a normál vesefunkcióval rendelkező kontrollokhöz képest.

Ezért levonható az a következtetés, hogy a vesekárosodás nem szükségszerű a Gd-lerakódáshoz, de ugyanakkor növelheti a lerakódott Gd mennyiségét az agyban.

Egyéb biztonságossági szempontok

Nefrogén szisztémás fibrózis (NSF)

A gadolínium felszabadulása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nefrogén szisztémás fibrózist (NSF) eredményezhet, amely a bőr, az ízületek és a belső szervek fibrózisával jár, súlyos és életet veszélyeztető szindróma. Minden GdCA valamilyen fokban a vesén keresztül ürül ki, amely a gadoxetinsavra jellemző 50%-tól az osztály többi tagjának többségére vonatkozó 100%-ig terjed. Ezért a GdCA-k kiürülése csökkent a kóros vesefunkcióval rendelkező betegek esetében. A vesekárosodás miatt elhúzódó kiürülési idő és a gadolínium GdCA-kból való felszabadulása a fő tényezők, amelyek hozzájárulnak az NSF kifejlődéséhez.

A gadolíniumot tartalmazó készítményeket az NSF szempontjából felállított kockázati kategóriák alapján osztályozzák, és a károsodott vesefunkcióval rendelkező betegek számára a magasabb NSF-kockázatú készítményekre vonatkozó figyelmeztetéseket és korlátozásokat tartalmaz a terméktájékoztató, ide tartozik a magas NSF-kockázatú készítmények ellenjavallata a súlyos vesekárosodásban vagy akut vesesérülésben szenvedő betegek esetében, illetve az alacsony kockázatú készítményekre való váltás.

A lineáris GdCA-k az NSF jelentős kockázatával állnak összefüggésben. A megvalósított kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyak tűnnek a spontán esetjelentések éves áttekintései alapján.

Túlérzékenység

A GdCA-k alkalmazásával kapcsolatos túlérzékenység vagy anafilaxiás reakciók számos klinikai jel és tünet formájában jelenhetnek meg. Közülük több általános, de jellemzően nem súlyos reakció, például kiütés, csalánkiütés, bőrpír. A GdCA-khoz kapcsolódó túlérzékenységi reakciók abszolút aránya alacsony, körülbelül 0,01-0,001%-ról számoltak be a túlérzékenységi reakciók arányát kutató vizsgálatokban. Ezeknek a reakcióknak a túlnyomó többsége nem súlyos, a betegek nagyon alacsony százalékánál jelentkezik súlyos túlérzékenységi reakció. Nincs erős bizonyíték arra vonatkozóan, hogy valódi különbség lenne a GdCA-kkal összefüggő túlérzékenységi reakciók vagy egyéb akut reakciók aránya terén, illetve hogy különbség lenne a végzetes kimenetellel járó gyógyszer-mellékhatások arányában az osztályon belül.

Gadolínium-asszociált plakkok

A szövettani vizsgálat során szklerotikus testekkel járó, gadolínium-asszociált plakkokról számoltak be egyes gadolíniumtartalmú kontrasztanyagok esetében olyan betegeknél, akiknél egyébként nem jelentkeztek tünetei vagy jelei a nefrogén szisztémás fibrózisnak.

A klinikai vizsgálatok megvalósíthatósága

A PRAC mérlegelte az annak érdekében elvégzendő, lehetséges klinikai vizsgálatokat, hogy behatóan megvizsgálják a valószínűsíthető neurológiai hatásokkal kapcsolatos, súlyos aggályokat. Ezeknek a vizsgálatoknak a megvalósíthatóságát valószínűtlennek ítélték az MR-vizsgálaton áteső betegpopuláció heterogenitása miatt.

A megfigyeléses klinikai vizsgálatok korlátozottak, mert a káros kognitív vagy motoros neurológiai kimenetek mérésére használt módszerek nem biztos, hogy a standard módszerekkel elérhetők, vagy rutinszerűen mérhetőek, és talán nem lesznek megbízhatóak és érvényesek.

A különböző készítményeket összehasonlító intervenciók klinikai vizsgálatok etikátlannak tarthatók.

Bármilyen jövőbeli klinikai vizsgálat tervezése, amely a GdCA-k hosszú távú biztonságosságát kutatja, nagyszámú beteg részvételét igényli annak érdekében, hogy a kognícióra (kognitív zavarok) vagy a fizikai képességekre (finommotoros készségek) gyakorolt, kismértékű káros hatások kimutatására is kellően hatékony legyen. Efféle hosszú távú biztonságossági vizsgálatok valószínűleg nem valósíthatók meg belátható időn belül.

Kockázatminimalizáló intézkedések

Annak érdekében, hogy minimalizálják a Gd agyi felhalmozódásának kockázatát, valamint az ezzel potenciálisan összefüggő károsodást a lineáris GdCA-kkal kapcsolatosan, a PRAC mérlegelte a

kockázatminimalizáló intézkedések lehetőségeit, például figyelmeztetések bevezetését az alkalmazási előírásba, ellenjavallatokat és egyéb kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan specifikus betegcsoportot, akiknél nem jelentkezik a Gd retenciója az agyban, mivel a gyermekek és a felnőttek esetében is várhatóan kimutatható a Gd felhalmozódása az agyban. Továbbá a PRAC nem tudott a gadolíniumexpozícióra és a gadolínium agyi retenciójára vonatkozóan biztonságos küszöbértéket felállítani, vagy olyan időtartamot meghatározni, amely alatt a lehetséges káros hatásoknak van idejük kifejlődni.

Ezért a PRAC úgy vélte, hogy a lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozása bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra nem indokolt, és továbbra is lennének a gadolínium agyi felhalmozódása kockázatának kitett betegek, valamint a kockázatminimalizáló intézkedések – például a figyelmeztetések bevezetése az alkalmazási előírásba vagy egyéb ellenjavallatok felállítása – nem korlátoznák a lineáris GdCA-expozíciót, mivel nem állapítottak meg biztonságos szintet a gadolínium agyi felhalmozódására vonatkozóan.

A PRAC mérlegelte a betegnek adható dózisok számának korlátozását is, és megállapította, hogy gyakorlati nehézségekbe ütközik a dózisok számának korlátozása, mivel nem lehet kideríteni azt, hogy melyik kontrasztanyagot adták be korábban a betegnek, és nem volna lehetséges biztosítani a beteg élete során kapott dózisok számának korlátozását.

Előny-kockázat profil

Intravénás, lineáris, gadolíniumot tartalmazó kontrasztanyagok (GdCA-k)

Tekintetbe véve (a) a bizonyítékokat, amelyek arra utalnak, hogy a lineáris GdCA-kból felszabadul a Gd a kelátkötő molekulákból az alacsony kinetikai és termodinamikai stabilitás miatt; (b) a nem kelatizált gadolínium ismert toxicitását; (c) az adatokat, amelyek arra utalnak, hogy a lineáris GdCA-k képesek eloszlani és felhalmozódni az agyban; (d) a tényt, hogy a lineáris kontrasztanyagok felhalmozódnak és perzisztálnak az agyban akár egy éven vagy hosszabb időn keresztül; (e) az egyéb szövetekben való lerakódást a kapcsolódó károsodással; a PRAC úgy ítélte meg, hogy valós és súlyos aggályok merülnek fel a gadolínium agyban történő felhalmozódásával összefüggő neurológiai károsodás lehetősége kapcsán. Az érintett agyterületek (például a *nucleus dentatus* és a *globus pallidus*) tükrében a lehetséges neurológiai hatások közé tartozhatnak a finommotoros készségekre gyakorolt hatások vagy a kognitív károsodás, különösen azon betegek esetében, akik olyan neurológiai betegségben szenvednek, amely elfedheti ezeket a jelenségeket.

Annak érdekében, hogy kezeljék a lehetséges neurológiai hatásokkal kapcsolatos, súlyos aggályokat, a PRAC mérlegelte a klinikai biztonságossági vizsgálatok megvalósíthatóságát az obszervációs és az intervenció vizsgálatok tekintetében is, és megállapította, hogy a vizsgálatok nem valósíthatók meg belátható időn belül.

Továbbá, mivel nem állapítottak meg olyan specifikus betegcsoportot, akik esetében kisebb az agyi felhalmozódás kockázata, sem az agyi retenció biztonságos küszöbszintjét, a lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozását bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra nem ítélték megfelelőnek. A beteg élete során beadott dózisok számának korlátozása szintén gyakorlati nehézségekbe ütközik, ezért nem volna hatékony.

Ezért, figyelembe véve a lehetséges neurológiai károsodással, az egyéb szövetekben való lerakódással és ennek lehetséges kockázataival kapcsolatos, súlyos aggályokat, valamint a lineáris GdCA-k alkalmazásával kapcsolatban már azonosított kockázatokat (például az NSF és a gadolíniummal összefüggő plakkok jelentős kockázatát), a PRAC azon a véleményen volt, hogy az MR-felvételek

kontrasztfokozásából származó előnyök nem haladják meg az ismert és a lehetséges kockázatokat ezen készítmények esetében.

A PRAC a két lineáris GdCA-t, a gadoxetinsavat és a gadobénsavat is értékelte a máj képalkotó vizsgálatának javallata szempontjából. Ezeket a készítményeket a hepatociták felveszik, így lehetővé válik a dinamikus fázisú képalkotás mellett a késői fázisú leképezés is az erősen vaszkularizált májléziók esetében, valamint azoknak a lézióknak a felismerésére, amelyek csak a késői fázisban láthatók.

A gadobénsavra vonatkozóan a rendelkezésre álló vizsgálatok nem állapítottak meg különbséget a relaxivitásban, a képminőségben és a technikai kivitelezésben. A gadobénsavat a máj felveszi. Ugyanakkor a májba történő felvétel mértéke, a szükséges magas dózis (0,05 mmol/ttkg), valamint a késői fázisú képalkotás megkezdéséig eltelt hosszú idő (40 perc) tekintetbevételével a PRAC úgy vélte, hogy a gadobénsavat tartalmazó készítmények előnyei az összes engedélyezett javallat vonatkozásában, ideértve a máj képalkotó vizsgálatát is, nem haladják meg a lehetséges és az azonosított kockázatokat a készítmény alkalmazásával kapcsolatosan.

A lineáris kontrasztanyagok közé tartozó gadoxetinsavat illetően, amelynek kimutatták a klinikai hasznosságát a máj képalkotó vizsgálata során, a jelentős, máj általi felvétele, az alacsony dózisban (0,025 mmol/ttkg) való alkalmazhatósága, valamint a késői fázisú képalkotásig eltelt, rövid idő tekintetbevételével a PRAC úgy ítélte meg, hogy a gadoxetinsav további előnyökkel jár a betegmenedzselés szempontjából az alacsony beadott dózis, valamint a késői fázisig eltelt, rövid idő által minimalizált gadolínium-expozícióval. Ezért a gadoxetinsav előnyei meghaladják a kockázatokat.

Makrociklusos GdCA-k

A makrociklusos GdCA-k hajlama a gadolínium szöveti retenciójára nagyon alacsony, nagyon stabilak, és a dekelatizáció kockázata alacsony. Míg a rövid távú felhalmozódás megfigyelhető volt ezen anyagok esetében a fokozott T1-súlyozott jelintenzitás és az agyban mért gadolínium (valószínűleg a változatlan GdCA-molekula formájában) alapján, hosszú távú perzisztálást az agyban nem tapasztaltak. Ezekre a termékekre vonatkozóan a PRAC úgy ítélte meg, hogy a kockázat kezelhető az alkalmazás korlátozása révén, a legalacsonyabb dózisban, amely még biztosítja a diagnosztikai célokhoz szükséges jelfokozódást, valamint egy megfelelő figyelmeztetés beillesztésével a terméktájékoztatóba a gadolínium agyban és egyéb szervekben és szövetekben való, lehetséges felhalmozódásának minimalizálása érdekében.

Továbbá a makrociklusos kontrasztanyagok az NSF alacsony kockázatával járnak.

A fentiek alapján a PRAC úgy vélte, hogy a makrociklusos kontrasztanyagok előnyei meghaladják a kockázatokat.

Intraartikuláris GdCA-készítmények

A gadopentetinsavat és gadoterinsavat tartalmazó, intraartikuláris termékeket nagyon alacsony dózisokban alkalmazzák, és alacsony kockázatot jelentenek a szövetekben való felhalmozódás tekintetében. Továbbá ezeknek a készítményeknek az ismételt alkalmazása valószínűtlen. Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy ezeknek a készítményeknek az előnyei meghaladják a kockázatokat.

Felülvizsgálati eljárás

Miután a PRAC 2017. márciusban tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalombahozatali engedélyek két jogosultja (Bracco és GE Healthcare) egyet nem értését fejezte ki a PRAC eredeti ajánlásával kapcsolatosan.

A PRAC megerősítette, hogy megvizsgálta a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok összességét az eredeti betérjesztési eljárás összefüggésében. Ennek ellenére, valamint a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, részletes indoklások fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

A PRAC következtetései a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatosan

A PRAC értékelt a jelen felülvizsgálati eljárás során a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, részletes indokokat, valamint az ezen indokok mögött húzódó tudományos adatokat.

A Gd felhalmozódása az agyban

Azt az állítást illetően, amely szerint a gadodiamidből gyakorlatilag egyáltalán nem szabadul fel Gd a szervezetben, a PRAC megjegyezte, hogy 37°C hőmérsékleten az emberi szérumban a Gd gyorsan disszociál a kelátorról *in vitro* (Frenzel *et al.* 2008). A PRAC úgy ítélte meg, hogy nagyon kicsi a valószínűsége annak, hogy a Gd felszabadulása a gadodiamidből lassabban megy végbe *in vivo*, mint *in vitro*. Az *in vitro*-nál nagyobb *in vivo* stabilitás stabilizáló anyagok *in vivo* jelenlétét igényelné, azonban a forgalombahozatali engedély jogosultja nem nyújtott be meggyőző bizonyítékot a Gd-komplex szervezeten belül megnövekedett stabilitására vonatkozóan.

Több készítmény, különösen a lineáris Gd-alapú kontrasztanyagok közül, szabad kelátort tartalmaz feleslegben, hogy az gyorsan megkösse a felszabadult Gd-ot. Ez világosan jelzi, hogy a szervezeten belüli, lehetséges dekelatizálódás egy felismert jelenség. A Gd spontán felszabadulása a kelátorról, a Gd kompetíciója más fémekkel (pl. az agy fémekben dús területein), valamint a kelátor kompetíciója más kelátorokkal (pl. makromolekulákkal) fordulhat elő a szervezetben. Különösen a cinket, a rezet és a vasat (Frenzel *et al.*, 2008) jellemzik kompetícióra hajlamos fémekként, amelyek felszabadíthatják a Gd-ot; a glükózaminoglikánok, mint a heparin, megköthetik a Gd-ot, és ezáltal eltávolíthatják a farmakológiai kelátorokról. Ezek a hatások utánozhatóak *in vitro*, és tovább csökkentik a GdCA-komplex stabilitását *in vivo*.

Frenzel *et al.* (2017) *ex vivo* végzett eloszlási vizsgálatának érvényességével kapcsolatosan a PRAC elismerte, hogy a vizsgálat nem járul hozzá annak megértéséhez, hogy a Gd-alapú kontrasztanyagok pontosan melyik formája raktározódik a szervezetben, ugyanakkor a PRAC úgy ítélte meg, hogy a vizsgálat más vizsgálatokkal összhangban megerősíti azt, hogy a lineáris kelátorok nagyobb mennyiségű Gd raktározásához vezetnek, illetve különbség van a lineáris és a makrociklusos kelátorok között az oldhatatlan makromolekulákhoz való kötődés szempontjából. Ezért a lineáris kelátorok Gd-hoz való, meglehetősen gyenge kötődése válik nyilvánvalóvá több kísérletben (többek között Port *et al.* 2009, Sieber *et al.* 2008), és ez valószínűtlenné teszi azt az elképzelést, hogy a komplex teljesen stabil *in vivo*.

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak azt az állítását illetően, amely szerint a lineáris GdCA-k nem okoznak észrevehetően nagyobb mértékű Gd-retenciót, és nem lassabb az agyszövetből való kijutásuk a makrociklusos GdCA-khoz képest, a PRAC azon a véleményen volt, hogy McDonald *et al.* (2017) vizsgálata, amely megerősítette a T1 hiperintenzitást patkányok *nucleus dentatus lateralis*-ában egy héttel a makrociklusos kontrasztanyag beadását követően (Gadovist és Prohance), számos hiányossággal rendelkezik:

- Csak egy kis jel volt mérhető egy agyterületen, amely McDonald *et al.* feltételezése szerint a *nucleus dentatus* volt, azonban ez a megjelölés nem meggyőző a bemutatott ábrák figyelembevételével.
- A T1-jel alakja és mérete észrevehetően különbözik azoknak a jeleknek az alakjától, amelyeket két másik, a közelmúltban megjelent publikációban mutattak be (Jost *et al.*, 2016, valamint Robert *et*

al., 2015), valamint nem teljesen világos az, hogy a jelfokozódás helye valóban a *nucleus dentatus*nak, vagy pedig más agyterületeknek felel meg.

- A Gd-retenció vizsgálata meglehetősen korán (egy héttel) a kezelés befejezését követően történt, ezért a kimutatott Gd talán nem a hosszú távon raktározott formát reprezentálja. Smith *et al.* 2017-ben leírták, hogy a raktározott Gd mennyisége egy hét elteltével még csökken, ezért nyilvánvalóan létezik egy átmenetileg raktározott készlet, amely különbözik attól az anyagtól, amelyik hosszú távon perzisztál.
- A meglehetősen magas és különösen nagy variabilitású szöveti Gd-szintek a sóoldatot kapó kontrollállatokban. Minden állatnak ugyanabból a forrásból kellett volna vizet kapnia.
- Továbbá transzmissziós elektronmikroszkópiával (TEM) számos szövetben denz lerakódásokat találtak GdCA beadását követően, amelyeket Gd-lerakódásokként értékelték. Nem teljesen világos, hogy mennyire volt megbízható a szöveti Gd mennyiségi meghatározására használt módszer.
- Magas Gd-szinteket találtak személyek közötti nagy variabilitás mellett a sóoldattal kezelt kontrollszemélyek esetében. A szerzők nem tudtak kielégítő magyarázatot adni erre. Meg kell jegyezni, hogy McDonald *et al.* (2017) nagyon kismértékű Gd-lerakódásról számoltak be. Ugyanakkor a ProHance-szal kezelt állatok szöveteiben a TEM-mel felfedezett, elektron-denz csomókat írtak le, amelyeket először Gd-lerakódásoknak gondoltak, nyilvánvalóan azért, mert ugyanúgy néztek ki. Mindazonáltal a további elemzés nem bizonyította a Gd jelenlétét ezekben, ezért alacsony szöveti Gd-szintet feltételeztek, és nem tették fel a kérdést, hogy ezek a denz struktúrák egyébként mik lehetnek. Továbbá az agy Gd-tartalmának standard deviációja rendkívül magas volt a Gadovist esetében. Ezek a megfigyelések nyitva hagyják annak a lehetőségét, hogy a Gd meghatározására használt módszer bizonyos körülmények között nem megbízható.

Ezen bizonytalanságok mellett a McDonald *et al.* által vizsgált, különböző kontrasztanyagok eltérő vagy hasonló viselkedéséről nem lehet következtetéseket levonni.

A PRAC azt is megjegyezte, hogy McDonald *et al.* magas GdCA dózisokat (20x2,5 mmol) vizsgáltak, és a vizsgálatok időtartama összehasonlíthatóan rövid (pl. a Frenzel *et al.* által 2017-ben vizsgált teljes dózis a McDonald *et al.* által vizsgáltak a fele volt (10x2,5mmol), míg az utolsó szövetmintavétel időtartama Frenzel *et al.* (2017) esetében 24 nap volt a McDonald (2017) által alkalmazott hét nap helyett.)

Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy a McDonald-vizsgálat nem változtatta meg a korábbi következtetéseiket, és megjegyezte, hogy ezt a véleményt a június 19-én összeült alkalmi szakértői csoport is támogatta.

Továbbá alacsony koncentrációban lineáris gadolínium-kontrasztanyagokat és makrociklusos kontrasztanyagokat is kimutattak a nem klinikai és klinikai vizsgálatok során tömegspektrometriával. A nem klinikai vizsgálatok során (Robert *et al.* 2016; Lohrke *et al.* 2015; Lohrke *et al.* 2016; Kartamihardja *et al.* 2016a; Kartamihardja *et al.* 2016b; Smith *et al.* 2017; Rasschaert *et al.* 2016; a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak nem publikált vizsgálata) a szintek jellemzően körülbelül tízszer magasabbak voltak a lineáris kontrasztanyagok esetében.

A posztmortem klinikai vizsgálatokból származó adatok heterogének, ezért nehéz összehasonlítani a szinteket. Ugyanakkor ezeket az adatokat a nem klinikai vizsgálatokkal összefüggésben kell értelmezni, amelyek magasabb gadolíniumszinteket mutattak az agyszövetben a lineáris GdCA-expozíció követően a makrociklusos GdCA-expozícióhoz képest. A nem klinikai bizonyítékok igazolták az agyban a gadolínium kelátkötésből való felszabadulásának lehetőségét is a lineáris GdCA-k esetében, azonban a makrociklusos GdCA-kra vonatkozóan nem (Frenzel *et al.* 2017).

A gadolínium agyi lerakódásával kapcsolatos, jelenlegi ismeretek szerint a lineáris vegyületeket nagyobb mennyiségben találták meg az agyban, mint a makrociklusos vegyületeket, és úgy tűnik, hogy olyan formában raktározódnak, amely nem engedi a korai kimosódást. A lineáris vegyületek ezért nagymértékben perzisztálnak az agyban. Azt a klinikai eredményt (pl. Radbruch *et al.*), amely szerint a makrociklusos kontrasztanyagok nem okoznak agyi T1 hiperintenzitást, más csoportok megismételték, ezért megalapozottnak tekinthető.

Összegezve, a PRAC úgy ítélte, hogy nincsenek olyan új érvek, amelyek meggyőzően megingatnák azt a korábbi nézetet, amely szerint a Gd dekelatizációja és a lineáris GdCA-komplexek ebből következő, alacsony stabilitása játssza a fő szerepet a szöveti lerakódásban.

Az agyban való Gd-felhalmozódásból származó toxicitás

A GdCA-k toxicitását elsősorban a Gd kelátkomplexekről való leválásának tulajdonítják. Úgy gondolják, hogy ez a leválás a GdCA-k különféle típusainál a komplexek stabilitásának különbségeivel áll összefüggésben (Spencer *et al.* 1997). A ritkaföldfém-ionok, mint amilyen a gadolínium, képesek hozzákötődni a Ca^{2+} -ot kötő enzimekhez, valamint befolyásolni a kalciumcsatornák működését a sejtszintű és biokémiai folyamatokban a Ca^{2+} -mal való kompetíció következtében (Sherry *et al.* 2009).

A nem klinikai vizsgálatok szerint a nem kelatizált gadolínium gadolínium-klorid formájában toxikusnak bizonyult, hatásai között szerepelt a sejtnekrózis, a fibrózis és az ásványianyag-lerakódással kapcsolatos léziók (Spencer *et al.* 1997; Rees *et al.* 1997), továbbá egy patkány idegsejtekkel végzett *in vitro* vizsgálat oxidatív károsodás következtében létrejött, gadolínium-indukált citotoxicitásról is beszámolt (Xia *et al.* 2011).

Figyelembe véve a rendelkezésre álló, megfigyelésen alapuló adatokat, amelyek eddig nem erősítették meg a Gd agyi felhalmozódásával kapcsolatos kockázatokat, a PRAC azon a véleményen volt, hogy:

- Welk *et al.* (2016) vizsgálatának jelentősége korlátozott, valamint korai a kijelentés, hogy az eredmények nem jeleznek összefüggést a GdCA-kkal történő expozíció és a parkinsonizmus megjelenése között. Ugyanakkor tükrözi a lehetséges neurológiai hatások elemzésének célja kapcsán felmerülő nehézségeket és bonyolultságot.
- A Mayo Klinika öregedési vizsgálatának (*Mayo Clinic Study of Ageing*, MCSA) eredményei (McDonald *et al.* 2017, a kézirat előkészületben van) korlátozottak a kis elemszámú minta, a lehetséges hosszú távú hatások szempontjából relatíve rövid utánpótlási idő, a lehetséges káros hatások felderítésének tekintetében a tervezett végpontok szenzitivitásáról szóló megbeszélés hiánya, a statisztikai módszerekről és azok robusztusságáról szóló, részletes információk hiánya miatt, valamint amiatt, hogy összességében túlzottan korlátozottak ahhoz, hogy a GdCA-k használatának biztonságosságát megnyugtató módon garantálják.

A fentiek figyelembevételével, illetve a lerakódott gadolínium miatti neurotoxicitás klinikai bizonyítékainak hiánya tekintetében a PRAC úgy ítélte meg, hogy bár az agyi gadolíniumretenció klinikai következményei egyelőre nem ismertek vagy tisztázatlanok, az esetismertetésekben származó információk hiánya vagy korlátozottsága nem tekinthető bizonyítéknak arra vonatkozóan, hogy nem áll fenn ilyen toxicitás.

Az agyi felhalmozódásra leginkább hajlamos agyterületek a *nucleus dentatus* és a *globus pallidus*. Ezek a területek az akaratlagos és akaratlan mozgások szabályozásában vesznek részt; a káros hatások potenciálisan ataxia, tremor, illetve egyéb mozgászavarok formájában jelenhetnek meg. A káros hatások lehetnek későiek és enyhe megjelenésűek, például a finommotoros készségekre gyakorolt hatások vagy a kognitív károsodás, különösen akkor, ha egyidejűleg neurológiai betegség is fennáll.

Az Omniscan szervspecifikus javallata

Az Omniscan kardiális javallatának tekintetében a PRAC kiemelte, hogy a szív perfúziós képalkotásának elsődleges célja a szívizom-iszkémia felismerése a koszorúér-betegség vagy kardiomiopátia gyanújával érkező betegek esetében. A perfúziós MRI vizsgálatot jellemzően nyugalomban és farmakológiai stressz (például adenozin vagy dipiridamollal) során is elvégzik, és dinamikus képalkotó technikát alkalmaznak, amely során a szívizom jelintenzitását a kontrasztbólus keresztülhaladása alatt értékelik. A szív MR vizsgálata, beleértve a perfúziót és a késői kontraszthalmozást, releváns információkat nyújt az életképes szövetről, amely számos kardiovaszkuláris betegségnél szükséges a betegségek felderítése és további ellátása szempontjából.

Arra az állításra vonatkozóan, hogy a gadodiamidnak (Omniscan) egyedülálló javallata van a szívizom-perfúziós vizsgálat terén, a PRAC azt a megállapítást tette, hogy az egész test MR javallata felöleli a szív leképezését, ezen belül a szívizom-perfúziós vizsgálatot.

Ezek a következtetések összhangban állnak a szakértőknek az eseti szakértői értekezleten megfogalmazott véleményével, azaz a lineáris és a makrociklusos kontrasztanyagok felcserélhető módon alkalmazhatók a szív képalkotó vizsgálata során, és nincsen megállapított vagy észlelt különbség a klinikai hasznosságukra vonatkozóan.

A Multihance populációspecifikus javallata

A Multihance gyermekek körében való alkalmazását illetően megjegyezték, hogy míg a hepatocelluláris karcinóma és az áttétes elváltozások gyakoriak a felnőtt populációban, a gyermekek körében a májbetegségek inkább diffúzak, mint fókálisak, és a tumorok ritkák. A PRAC megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a Multihance továbbra is alkalmazható gyermekeknél a máj késői fázisú képalkotó vizsgálata során.

A Multihance magasabb relaxivitása

A Multihance állítólagosan magasabb relaxivitását illetően, amely jobb kontrasztfokozást és diagnosztikai teljesítményt eredményez a többi GdCa-hoz képest, megjegyezték, hogy az erősebb jelet és világosabb képet eredményező, magasabb relaxivitas nem hoz feltétlenül változást a diagnosztikai teljesítményben. Ezért azt a következtetést, hogy szignifikáns és klinikailag releváns különbségek vannak a diagnosztikai teljesítmény terén két GdCA között, klinikai vizsgálatokból származó robusztus bizonyítékokkal kell alátámasztani, többek között a jobb klinikai kimenetelt és betegmenedzselést alátámasztó bizonyítékokkal, amelyek jelenleg nem állnak rendelkezésre; a diagnosztikai gondolkodásra és a betegmenedzselésre gyakorolt hatás nem bizonyított.

Valóban, a PRAC mérlegelte két intraindividuális keresztmetszeti összehasonlító vizsgálat eredményeit, amelyek során 0,1 mmol/ttkg Multihance és 0,1 mmol/ttkg adagban két aktív komparátor (gadopentetát-dimeglumin és gadodiamid) összevetését végezték olyan, ismert vagy feltételezett agy- vagy gerincbetegségben szenvedő betegek körében, akik központi idegrendszeri (KIR) MR-vizsgálaton estek át (MH-109, MH-130), és megállapította, hogy a vizsgálatok vakon hasonlították össze a két GdCA-gal nyert, egymás mellett megjelenített MR-felvételeket, és olyan eredményeket kaptak, amelyek a Multihance-nak kedveztek a felvételek világosabb megjelenése alapján, de nem említettek semmi különbséget a rendelkezésre álló diagnosztikus információk, a diagnosztikai gondolkodás, a betegmenedzselésre vagy a klinikai kimenetelre gyakorolt befolyás terén. Nevezetesen kijelentették, hogy a betegmenedzselésre gyakorolt hatást a vizsgálati eredmények közvetlenül nem igazolták.

Továbbá a makrociklusos GdCA-k (Dotarem, Prohance és Gadovist) alkalmazási előírásait illetően, amelyek magasabb dózist javasolnak a KIR képalkotó vizsgálatánál a vizualizáció és az angiográfia javítására, azonban az egész test vizsgálata vonatkozásában ezt nem javasolják, a PRAC azon a

véleményen volt, hogy a diagnosztikus teljesítményben a Multihance és a makrociklusos kontrasztanyagok közötti, klinikailag releváns különbségeket összehasonlító klinikai vizsgálatokból származó, robusztus bizonyítékokkal kell alátámasztani, nem pedig az engedélyezett alkalmazási előírások összehasonlításával, amely korlátozott lehet.

Azt az állítást illetően, amely szerint a Multihance esetén alacsonyabb a kardiovaszkuláris mellékhatások kockázata, a PRAC úgy vélte, hogy a nem klinikai adatok és a rendelkezésre álló klinikai adatok sem jeleznek különbséget a kardiovaszkuláris kockázat (például QT-megnyúlás) tekintetében a máj késői fázisú képpalkotásánál alkalmazott kontrasztanyagok között.

Túlérzékenység

A túlérzékenységi reakciók gyakoriságában a lehetséges különbségeket illetően a PRAC rámutatott arra, hogy ezek ismert, nem gyakori reakciók az összes GdCA-ra vonatkozóan. A világszerte elterjedt alkalmazás ellenére a súlyos mellékhatások ritkák; a csalánkiütés a leggyakoribb megjelenési forma. A halálos kimenetel extrém ritka. Bár azoknál a betegeknél, akik anamnézisében gyógyszerallergia előfordult, a reakció kockázata magasabb lehet, még mindig nagyon alacsony a kockázat. A bőr prick vizsgálata megkönnyítheti az alternatív GdCA megtalálását. Antihisztaminokkal vagy kortikoszteroidokkal való premedikáció szintén alkalmazható. Általánosságban a megfelelő gyógyszerek, felszerelés és a túlérzékenységi reakciók ellátásában tapasztalt személyzet jelenléte elvárható minden radiológiai vizsgálat során.

Az Omniscan és a többi GdCA alkalmazása mellett fellépett túlérzékenységi reakciók közötti, állítólagos különbségeket illetően a rendelkezésre álló epidemiológiai adatok metaanalízise alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy ezek a különbségek túl kicsik ahhoz, hogy befolyásolják az előny-kockázat profilt, valamint extrém nagy klinikai vizsgálatok elvégzésére lenne szükség a túlérzékenységi reakciók gyakorisága közötti, statisztikai különbségek kimutatásához. A szakértők az eseti szakértői értekezleten ugyanezeket a nézeteket osztották.

NSF

Az NSF kockázatának értékelését illetően, míg a PRAC az NSF GdCA-készítmények kapcsán fellépő kockázatának korábbi értékelésére és osztályozására hagyatkozott, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az NSF kockázata a GdCA-k biztonságossági profiljához tartozik, és figyelembe veszik a készítmények teljes biztonságossági profiljának, valamint az előny-kockázat profiljukra gyakorolt következményes hatás megítélése kapcsán.

Nemzeti értékelés

A Multihance nemzeti szinten végzett korábbi értékelésére (II. típusú módosítás a Multihance javallatának kibővítésére, UK/H/0234/001-002/II/038) való hivatkozást illetően meg kell jegyezni, hogy a módosítás iránti kérelem értékelésének hatálya más volt, mint a 31. cikk szerinti betérjesztési eljárásnak, aminek következtében a két eljárást különböző adatok alapján folytatják; ezért a különböző eredmény indokolható. Ezenkívül, mivel a módosítást a PRAC felülvizsgálatával párhuzamosan zárták le, a módosítás következtetéseit úgy értelmezték, hogy nem sértik a folyamatban lévő EU felülvizsgálat eredményét.

Klinikai vizsgálatok

A PRAC fenntartotta azt a meglátását, hogy klinikai vizsgálatok végzése a Gd agyi felhalmozódása lehetséges kockázatának pontos megállapítása céljából nem valósítható meg belátható időn belül.

Abban az esetben, ha mégis megvalósítanák ezeket a vizsgálatokat, a betegek mindaddig viselik a kockázatokat, amíg a folyamatban levő kutatások le nem zárulnak.

Kockázatminimalizáló intézkedések

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai számos javaslatot nyújtottak be a kockázatminimalizáló intézkedésekre vonatkozóan a diagnosztikai eljárások során a GdCA-knak kitett betegek agyában a kontrasztanyagok felhalmozódása és retenciója tekintetében:

- az alkalmazási előírás frissítése annak érdekében, hogy az orvos tudatában legyen az agyi felhalmozódásnak, valamint hogy csökkentse az expozíciót és tájékoztatást adjanak az ilyen frissítéssel kapcsolatban;
- az alkalmazási előírás tartalmának kiegészítése bizonyítékon alapuló oktatóprogramokkal;
- az adagolás kiterjesztése alacsonyabb dózisokra bizonyos alkalmazási körök és klinikai helyzetek esetében, amelyeknél a technológiai fejlődés azt megfelelőnek mutatta.

Először a PRAC megjegyezte, hogy az agyi felhalmozódás az intravénás lineáris GdCA-k saját tulajdonsága, ezért az alkalmazási előírásba foglalt tájékoztatás az agyi felhalmozódásról nem vezet az ezen felhalmozódással kapcsolatos, lehetséges kockázatok csökkenéséhez. Az oktatóanyag bevezetése sem oldaná meg ezt a problémát.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy nincs lehetőség az intravénás lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozására bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra, mivel:

- Jelenleg nem lehet azonosítani olyan specifikus betegcsoportot, akiknél az agyi felhalmozódás kockázata alacsonyabb lenne. Ezért az agyi felhalmozódás és a szöveti retenció lehetséges kockázata nem minimalizálható a bizonyos csoportok (pl. gyermekek, terhes nők, veseelégtelenségben szenvedők, egyéb csoportok) ellenjavallatára vonatkozó javaslattal vagy az alkalmazás elkerülésével bizonyos képalkotó vizsgálatok vagy klinikai helyzetek, például ismételt alkalmazás esetében, illetve az újbóli expozíció korlátozásával meghatározott kontrasztanyagok vagy készítménytípusok esetében. A PRAC azt is megjegyezte, hogy ezzel szemben az NSF esetében egy adott betegcsoport (veseelégtelenségben szenvedők, májtranszplantáción áteső betegek a perioperatív időszakban) azonosítható, és az alkalmazás elkerülése ezen populációk körében minimalizálni látszik az NSF kockázatát.
- Ezeknek az intézkedéseknek a gyakorlati bevezetését jobbra megvalósíthatatlannak gondolták klinikai körülmények között. Gyakorlati nehézségekbe ütközik megvalósítani a napi klinikai gyakorlatban a beteg élete során beadott dózisok számának korlátozását. A dózisok számának korlátozása nem feltétlenül lehetséges a klinikai gyakorlatban, mivel a korábbi GdCA-expozíciókat talán nem dokumentálták kellőképpen az alkalmazott GdCA típusára kiterjedően. Továbbá nem biztos, hogy az alkalmazás gyakorisága és ideje teljes részletességgel dokumentált a radiológus betegdokumentációjában és/vagy elérhető a jövőben felkeresett radiológus vagy háziorvos számára, ha a beteg több alkalommal változtatta a radiológusát/háziorvosát lakóhelyváltás vagy egyéb okok miatt.
- A lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozása esetén is maradnának a károsodás kockázatának kitett betegek a fennmaradó populációban, mivel nem ismert a dekelatizált gadolinium agyban és a test egyéb szöveteiben való retenciójának biztonságos küszöbszintje. Továbbá lehetetlen meghatározni azt az időtartamot, amely alatt semmilyen lehetséges káros hatásnak nincs ideje kifejlődni.

Ezért a Gd agyi felhalmozódásával és a valószínű káros hatásokkal, valamint a Gd egyéb szövetekben való felhalmozódásával és az ehhez kapcsolódó, azonosított kockázatokkal kapcsolatos bizonyítékok fényében, illetve figyelembe véve azt, hogy a kevésbé korlátozó kockázatminimalizáló intézkedések nem megvalósíthatók vagy nem elégségesek ahhoz, hogy a gadolinium felhalmozódásának kockázatát az agyban és egyéb szövetekben egy elfogadható szintre hozzák, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az intravénás lineáris GdCA-k forgalombahozatali engedélyének felfüggesztése a legmegfelelőbb intézkedés, amely az ezekkel a készítményekkel kapcsolatos kockázatot csökkenti.

Szakértői konzultáció

A PRAC úgy ítélte meg, hogy egy második eseti szakértői értekezlet megtartása indokolt annak érdekében, hogy a Bracco és a GE Healthcare által benyújtott, részletes indoklás részét képező, egyes aspektusokat értékeljék.

Mindent egybevetve, a szakértők különböző véleményen voltak a kockázatminimalizáló intézkedéseket illetően.

A szakértők egyik csoportja (köztük a betegjogi képviselő) támogatta a PRAC javaslatát (azaz a lineáris kontrasztanyagok felfüggesztése a Primovist és a Magnevist kivételével) valamint az indoklását, kivéve a Multihance felfüggesztését a máj képkalkító vizsgálata vonatkozásában, mivel a makrociklusos kontrasztanyagok nem javallottak ebben az esetben, valamint a Primovist nem elérhető az egyik tagállamban. Azt is említették, hogy a szakértők között jelenleg kevés aggály merül fel, ha egyáltalán felmerül kimondottan a makrociklusos kontrasztanyagok klinikai gyakorlatban való felhasználása kapcsán, illetve az összes GdCA-t érintő, jelenlegi biztonságossági aggály a lineáris GdCA-k klinikai alkalmazása kapcsán merül fel.

A szakértők másik csoportja azt a nézetet támogatta, amely szerint a makrociklusos kontrasztanyagok stabilabbak, és első vonalbeli kontrasztanyagokként választandók. Ugyanakkor nem helyeselték a lineáris kontrasztanyagok felfüggesztését, amelyeket egyes radiológusok előnyben részesíthetnek bizonyos helyzetekben (pl. emlő vagy agy képkalkító vizsgálata) a technikai jellemzőik miatt, különösen akkor, ha a betegség nem igényel gyakori képkalkító vizsgálatokat, vagy ha a készítmény másodvonalbeli kontrasztanyagként alkalmazható. Továbbá ebből a szempontból fontos lenne ezt a stratégiát kiegészíteni az egészségügyi szakembereknek, különösen a képkalkító vizsgálatot kérő orvosoknak, a különböző betegségek és javallatok függvényében a kontrasztanyagok kiválasztásával kapcsolatos, jobb tájékoztatására való törekvés által; annak érdekében, hogy lehetővé tegyék az előny-kockázat elemzés szélesebb körű, általános ismeretét.

Kialakult egy köztes vélekedés is a szakértői csoporton belül, és azt a nézőpontot képviselték, hogy a lineáris kontrasztanyagokat nem kellene felfüggeszteni, de a makrociklusos kontrasztanyagokat kell első vonalbeli kontrasztanyagként alkalmazni (eltekintve a máj vizsgálatától), kivéve abban az esetben, ha a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai releváns vizsgálati adatokat nyújtanak be, amelyek világosan jelzik a jobb betegmenedzselési kimeneteket a lineáris kontrasztanyagok alkalmazásával összefüggésben a makrociklusosokhoz képest.

Az összes Gd kontrasztanyagra vonatkozóan a szakértők megállapították, hogy „az ésszerűen elérhető legalacsonyabb szint” (*As Low As Reasonably Achievable*, ALARA) elvét kell követni, valamint minden GdCA esetében minimalizálni kell az expozíciót vagy a dózis csökkentése, vagy alternatív diagnosztikai módszerek alkalmazása révén, amennyiben lehetőség van rá.

Az értekezlet részletes következtetései a PRAC értékelő jelentésének 11. mellékletében található.

Végleges előny-kockázat profil

Lineáris GdCa-készítmények

Figyelembe véve a bizonyítékokat a GdCA-k agyi felhalmozódásáról, a tényt, amely szerint a lineáris vegyületeket sokkal nagyobb mennyiségben mutatták ki az agyban a makrociklusos vegyületeknél, illetve hosszabb időn keresztül perzisztálnak az agyban, valamint mérlegelve a Gd nem klinikai vizsgálatok során kimutatott toxicitását, a lehetséges neurológiai károsodással kapcsolatos aggályokat, az egyéb szövetekbe való lerakódást és ennek lehetséges kockázatait, valamint a lineáris GdCA-k alkalmazásával kapcsolatosan azonosított kockázatokat (beleértve az NSF kockázatát és a gadolinium-asszociált plakkokat), valamint tekintettel a készítmények teljes biztonságossági profiljára, a PRAC fenntartotta azt a következtetést, amely szerint az intravénás lineáris készítmények előnyei az MR-felvételek jelintenzitás-növekedése terén nem haladják meg a készítmények ismert és lehetséges kockázatait.

A PRAC szintén értékelt két lineáris GdCA-t, a gadoxetinsavat (Primovist) és a gadobénsavat (Multihance). Ezeket a készítményeket a máj felveszi, ezért klinikailag hasznosak az olyan, gyengén vaszkularizált májléziók képalkotó vizsgálata során, különösen a késői fázisú képalkotásban, amelyeket nem lehet megfelelően vizsgálni olyan kontrasztanyagokkal, amelyeket a máj nem vesz fel, tehát ezek a készítmények korai diagnózist tesznek lehetővé potenciálisan életet veszélyeztető betegségek esetében. Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy a gadobénsav és a gadoxetinsav előnyei meghaladják a kockázatokat a máj késői fázisú képalkotó vizsgálata vonatkozásában. Ugyanakkor a PRAC úgy ítélte meg, hogy a gadolinium felhalmozódásából származó kockázatot meghaladó klinikai hasznosság a máj késői fázisú képalkotó vizsgálatára korlátozódik, ezért a PRAC azt javasolta, hogy a gadobénsav javallatát erre az egy alkalmazásra korlátozzák. A PRAC megjegyezte, hogy a gadoxetinsavnak csak a máj képalkotó vizsgálatában van javallata.

Makrociklusos GdCA-k

Figyelembe véve a gadolinium szöveti retenciójára való, nagyon alacsony hajlamot, a stabilitásukat, illetve a dekelatizálódás alacsony kockázatát, a PRAC fenntartotta azt a javaslatát, amely szerint a makrociklusos kontrasztanyagok előnyei meghaladják a kockázatokat. A PRAC javasolta az alkalmazás korlátozását a diagnosztikus célok szempontjából még elégséges jelfokozódást biztosító, legalacsonyabb dózis alkalmazásával, valamint egy megfelelő figyelmeztetés beillesztését a terméktájékoztatóba a gadolinium agyban és egyéb szervekben és szövetekben való felhalmozódása lehetőségének csökkentése érdekében.

Intraartikuláris GdCA-készítmények

A PRAC fenntartotta a következtetéseit arra vonatkozóan is, hogy a lineáris GdCA Magnevist intraartikuláris alkalmazásában az előnyök meghaladják a kockázatokat (a terméktájékoztató módosításai mellett), mivel nagyon alacsony dózisban alkalmazzák, illetve a szöveti felhalmozódás kockázata alacsony.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A stabilitásra vonatkozó adatok, valamint az *in vitro* és nem klinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy a lineáris gadolíniumtartalmú kontrasztanyagokból (GdCA-k) nagyobb mértékben szabadul fel gadolínium a kötő molekulákról a makrociklusos kontrasztanyagokhoz képest.
- Megmérték a gadolínium mennyiségét az agyban indirekt módon, a jelintenzitás növekedését mutató vizsgálatokkal, valamint direkt módon, a gadolíniumkoncentrációkat tömegspektrometriával mérő vizsgálatokkal, beleértve olyan módszereket is, amelyek lehetővé tették az agyi lokalizációt (LA-ICP-MS) és a Gd különböző típusainak elkülönítését (GPC-MS).
- A nem klinikai adatok alapján a lineáris és a makrociklusos kontrasztanyagok is képesek eloszlani az agyban. Ugyanakkor a lineáris kontrasztanyagok visszamaradnak és perzisztálnak akár egy éven vagy hosszabb időn keresztül. A makrociklusos anyagok a Gd-nak csak átmeneti emelkedését mutatják az agyban, és korán kimosódnak.
- Bár káros neurológiai hatások, például kognitív vagy mozgászavarok eddig még nem igazolódtak a gadolínium agyi felhalmozódásának következményeként, a hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak. Káros hatások és a betegségek folyamataival való, potenciális kölcsönhatások valószínűsíthetők a lineáris kontrasztanyagok *in vivo* dekelatizációjára utaló adatok, valamint a nem kelatizált gadolínium ismert toxicitása alapján. Toxicitás igazolódott az egyéb szövetekben, ahol felhalmozódik (például NSF, bőrplakkok), valamint a nem klinikai adatok szerint.
- A nem klinikai és klinikai vizsgálatokban beszámoltak a gadolínium felhalmozódásáról egy sor egyéb szövet esetében is, többek között a máj, vese, izom, bőr és csont esetében. A bizonyítékok erősen a gadolínium kötésből való felszabadulásának lehetősége és az ezen szövetekben és szervekben való retenció mértéke közötti korrelációt sugallnak.
- A lineáris GdCA-k az NSF jelentős kockázatával társulnak, bár a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedések hatékonynak tűnnek a spontán mellékhatás-bejelentések alapján.
- Az NSF mellett arra is van bizonyíték, hogy a lineáris GdCA-expozícióhoz egyéb káros kimenetelek kapcsolódnak, különösen gadolínium-asszociált bőrplakkok.
- Úgy ítélték meg, hogy a lehetséges neurológiai hatásokkal kapcsolatos aggályok teljes mértékű feloldására a klinikai vizsgálatok – mind az obszervációs, mind az intervenciós – nem valósíthatók meg belátható időn belül. Ez a lényeges, lehetséges kimenetelek sora, a hosszú távú utánkövetés igénye és az MR-vizsgálaton áteső betegpopuláció sokféleségének a következménye.
- A PRAC mérlegelte a kockázatminimalizáló intézkedések lehetőségeit. Ugyanakkor, mivel nem sikerült azonosítani olyan specifikus betegcsoportot, akiknél kisebb az agyi felhalmozódás kockázata, sem az agyi retenció biztonságos küszöbszintjét, a lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozását bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra nem ítélték megfelelőnek. A PRAC azt is megállapította, hogy a beteg élete során beadott dózisok számának hatékony korlátozása gyakorlati nehézségekbe ütközik.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy az intravénás lineáris GdCA-kkal, a gadobénsavval (a máj képzővizsgálatain kívül az összes javallatra vonatkozóan), gadodiamiddal, gadopentetinsavval és gadoverszetamiddal kapcsolatos kockázat a teljes biztonságossági profil figyelembevételével, beleértve az agyban és egyéb szövetekben való felhalmozódásból származó, további lehetséges károsodást, meghaladja az előnyöket.

- A PRAC figyelembe vette azt, hogy az intravénás lineáris kontrasztanyagok közé tartozó Multihance-ot (gadobénsav) és Primovistet (gadonetinsav) a máj felveszi, ezért klinikailag hasznosak a gyengén vaszkularizált májléziók képalkotó vizsgálata során, különösen a késői fázisú képalkotásban, amelyet nem lehet megfelelően elvégezni olyan kontrasztanyagokkal, amelyeket a máj nem vesz fel, tehát ezek a készítmények korai diagnózist tesznek lehetővé potenciálisan életet veszélyeztető betegségek esetében. Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy a gadobénsav és a gadonetinsav előnyei meghaladják az ezen készítményekkel kapcsolatos kockázatokat a máj képalkotó vizsgálata vonatkozásában.
- A Magnevist (gadopentetinsav) intraartikuláris injekció formájával kapcsolatban, az alacsony dózis, a beteg ismételt expozíciójának korlátozott valószínűsége, illetve az agyi felhalmozódást alátámasztó bizonyítékok hiánya figyelembevételével a PRAC úgy ítélte meg, hogy ennek a készítménynek az előnyei meghaladják a kockázatokat.

A fentiek tekintetbevételével a PRAC megállapította, hogy:

Az intravénás gadobutrolt, gadoterinsavat, gadoteridolt, gadonetinsavat, a máj képalkotó vizsgálatának javallatában intravénás gadobénsavat, intraartikuláris gadoterinsavat, valamint intraartikuláris gadopentetinsavat tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja kedvező a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett:

- az intraartikuláris lineáris kontrasztanyag gadopentetinsav (Magnevist), valamint az intravénás lineáris kontrasztanyag gadonetinsav (Primovist) és gadobénsav (Multihance) forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosítások az alkalmazási előírás 4.1, 4.2, 4.4 és 5.2 pontjainak módosításaival, beleértve a javallatok törlését,
- a makrociklusos kontrasztanyagok (gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), gadoterinsav (Dotarem és Artirem)) forgalombahozatali engedélyeit érintő módosítások az alkalmazási előírás 4.1 és 4.2 pontjainak módosításaival.

Az intravénás gadobénsavat (az összes javallatára vonatkozóan a máj képalkotó vizsgálatának kivételével), gadodiamidot, gadopentetinsavat (iv. alkalmazás) és gadoverszetamidot tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező, és ezeket a forgalombahozatali engedélyeket fel kell függeszteni.

A felfüggesztés megszüntetése érdekében a PRAC azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtaniuk az alábbiakra vonatkozóan:

- klinikailag fontos előnyök, amelyeket jelenleg nem igazoltak egy azonosított populációra vagy javallatra vonatkozóan, és amelyek meghaladják a készítménnyel kapcsolatos kockázatokat;
- illetve, hogy a készítmény (amely lehet módosított vagy nem) nem megy keresztül jelentős dekelatizáción és nem vezet a gadolínium szövetekben, többek között az emberi agyban való retenciójához.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A CHMP, miután mérlegelte a PRAC ajánlását, a PRAC indoklásának és ajánlásának a következő pontosításait tartja szükségesnek:

A makrociklusos kontrasztanyagok korai kimosódásával kapcsolatos, „a makrociklusos anyagok a Gd-nak csak átmeneti emelkedését mutatják az agyban, és korán kimosódnak” állításra vonatkozóan a CHMP úgy ítélte meg, hogy elegendő azt a megfigyelést említeni, hogy az agyban mért gadolinium hosszabb távon különbséget mutatott a lineáris és a makrociklusos kontrasztanyagok vonatkozásában az idővel bekövetkező felhalmozódás tekintetében. Ezért ezt az állítást nem tartják meg.

A CHMP továbbá mérlegelte a gadolinium agyi felhalmozódásával kapcsolatos, lehetséges károsodással foglalkozó állítást: *„bár káros neurológiai hatások, például kognitív vagy mozgászavarok nem igazolódtak a gadolinium agyi felhalmozódása kapcsán, a hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak. Káros hatások és a betegségek folyamataival való, potenciális kölcsönhatások lehetségesek a lineáris kontrasztanyagok in vivo dekelatizációjára utaló adatok, valamint a nem kelatizált gadolinium nem klinikai adatok által alátámasztott, ismert toxicitása alapján.”* Figyelembe véve a nagymértékű expozíciót, valamint a gadolinium agyi felhalmozódásából eredő, klinikai és nem klinikai káros kimenetek hiányát, a CHMP úgy ítélte meg, hogy ezek a káros hatások, illetve a betegségek folyamataival való potenciális kölcsönhatások inkább „lehetségesek”, mint „valószínűsíthetők”, mivel az utóbbi a károsodásra való erősebb hajlamra utalna; ennek alapján az „eddig még” szintén törlésre került.

A bőrplakkokat érintő indoklás, miszerint *„az NSF mellett arra is van bizonyíték, hogy a lineáris GdCA-expozícióhoz egyéb káros kimenetek kapcsolódnak, különösen gadolinium-asszociált bőrplakkok”,* korlátozott számú eseten alapul, ezért a CHMP nem tekintette relevánsnak az egyes iv. lineáris GdCA-k felfüggesztésének indoklásaként.

Azt a feltételt illetően, hogy a felfüggesztés megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtania arra vonatkozóan, hogy *„a készítmény (amely lehet módosított vagy nem) nem megy keresztül jelentős dekelatizáción és nem vezet a gadolinium szövetekben, többek között az emberi agyban való halmozódásához”,* a CHMP általánosságban egyetértett a javaslatlall, azonban szükségesnek tartotta tisztázni a feltétel értelmét a félreértések elkerülése miatt. Ezért a feltétel ne említse, hogy *„többek között az emberi agyban”.*

Továbbá a CHMP megragadta a lehetőséget annak tisztázására, hogy a GdCA-k alkalmazásával kapcsolatosan a nem kelatizált gadoliniumnak a fenti tudományos indoklás nem klinikai pontjánál tárgyalt toxicitását figyelték meg a bőrben és egyéb szervekben (amely NSF-hez és bőrplakkokhoz vezetett), amit a gadolinium keláttból való felszabadulásával hoztak összefüggésbe. Továbbá a CHMP megjegyezte, hogy a Multihance (gadobénsav) beteg tájékoztatóját érintő módosításokat nem fejtették ki teljesen a PRAC értékelő jelentésében; a pontos szöveget ennek a véleménynek a melléklete tartalmazza.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A stabilitásra vonatkozó adatok, valamint az *in vitro* és nem klinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy a lineáris gadolíniumtartalmú kontrasztanyagokból (GdCA-k) nagyobb mértékben szabadul fel gadolínium a kötő molekulákról a makrociklusos kontrasztanyagokhoz képest.
- Megmérték a gadolínium mennyiségét az agyban indirekt módon, a jelintenzitás növekedését mutató vizsgálatokkal, valamint direkt módon, a gadolíniumkoncentrációkat tömegspektrometriával mérő vizsgálatokkal, beleértve olyan módszereket is, amelyek lehetővé tették az agyi lokalizációt (LA-ICP-MS) és a Gd különböző típusainak elkülönítését (GPC-MS).
- A nem klinikai és klinikai adatok alapján a lineáris és a makrociklusos kontrasztanyagok képesek eloszlni az agyban. Ugyanakkor a lineáris kontrasztanyagok alkalmazását követően a gadolínium mérhető szintjei hosszabb ideig megmaradtak, és akár egy éven vagy hosszabb időn keresztül perzisztáltak.
- Bár káros neurológiai hatások, például kognitív vagy mozgászavarok nem igazolódtak a gadolínium agyi felhalmozódása kapcsán, a hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak. Káros hatások és a betegségek folyamataival való, potenciális kölcsönhatások lehetségesek a lineáris kontrasztanyagok *in vivo* dekelatizációjára utaló adatok, valamint a nem kelatizált gadolínium nem klinikai adatok által alátámasztott, ismert toxicitása alapján.
- A nem klinikai és klinikai vizsgálatokban beszámoltak a gadolínium felhalmozódásáról egy sor egyéb szövet esetében is, többek között a máj, vese, izom, bőr és csont esetében. A bizonyítékok erősen a gadolínium kötésből való felszabadulásának lehetősége és az ezen szövetekben és szervekben való retenció mértéke közötti korrelációt sugallnak.
- A lineáris GdCA-k az NSF jelentős kockázatával társulnak, bár a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedések hatékonynak tűnnek a spontán mellékhatás-bejelentések alapján.
- Úgy ítélték meg, hogy a lehetséges neurológiai hatásokkal kapcsolatos aggályok teljes mértékű feloldására a klinikai vizsgálatok – mind az obszervációs, mind az intervenciós – nem valósíthatók meg belátható időn belül. Ez a lényeges, lehetséges kimenetek sora, a hosszú távú utánpótlás igénye és az MR-vizsgálaton áteső betegpopuláció sokféleségének a következménye.
- A CHMP mérlegelte a kockázatkezelő intézkedések lehetőségeit. Ugyanakkor, mivel nem sikerült azonosítani olyan specifikus betegcsoportot, akiknél kisebb az agyi felhalmozódás kockázata, sem az agyi retenció biztonságos küszöbszintjét, a lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozását bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra nem ítélték megfelelőnek. A CHMP azt is megállapította, hogy a beteg élete során beadott dózisok számának hatékony korlátozása gyakorlati nehézségekbe ütközik.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy az intravénás lineáris GdCA-kkal, a gadobénsavval (a máj képkalkotó vizsgálatán kívül az összes javallatára vonatkozóan), gadodiamiddal, gadopentetinsavval és gadoverszetamiddal kapcsolatos kockázat a teljes biztonságossági profil figyelembevételével, beleértve az agyban és egyéb szövetekben való felhalmozódásból származó, további lehetséges károsodást, meghaladja az előnyöket.
- A CHMP figyelembe vette azt, hogy az intravénás lineáris kontrasztanyagok közé tartozó Multihance-ot (gadobénsav) és Primovistet (gadodiamid) a máj felveszi, ezért klinikailag hasznosak a gyengén vaszkularizált májléziók képkalkotó vizsgálata során, különösen a késői fázisú képkalkotásban, amelyet nem lehet megfelelően elvégezni olyan kontrasztanyagokkal, amelyeket a máj nem vesz fel, tehát ezek a készítmények korai diagnózist tesznek lehetővé potenciálisan életet

veszélyeztető betegségek esetében. Ezért a CHMP úgy ítélte meg, hogy a gadobénsav és a gadoxetinsav előnyei meghaladják az ezen készítményekkel kapcsolatos kockázatokat a máj képalkotó vizsgálata vonatkozásában.

- A Magnevist (gadopentetinsav) intraartikuláris injekció formájával kapcsolatban, az alacsony dózis, a beteg ismételt expozíciójának korlátozott valószínűsége, illetve az agyi felhalmozódást alátámasztó bizonyítékok hiánya figyelembevételével a CHMP úgy ítélte meg, hogy ennek a készítménynek az előnyei meghaladják a kockázatokat.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az intravénás gadobutrolt, gadoterinsavat, gadoteridolt, gadoxetinsavat, a máj képalkotó vizsgálatának javallatára vonatkozóan az intravénás gadobeninsavat, az intraartikuláris gadoterinsavat és az intraartikuláris gadopentetinsavat tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja továbbra is kedvező marad a terméktájékoztató módosításai mellett.

Ezért a CHMP a forgalombahozatali engedélyek feltételeinek módosítását javasolja az intravénás gadobutrolt, gadoterinsavat, gadoteridolt, gadoxetinsavat, a máj képalkotó vizsgálatának javallatára vonatkozóan az intravénás gadobeninsavat, az intraartikuláris gadoterinsavat és az intraartikuláris gadopentetinsavat tartalmazó készítmények vonatkozásában.

A CHMP továbbá úgy véli, hogy a gadodiamidot, gadopentetinsavat és gadoverszetamidot tartalmazó intravénás készítmények előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CHMP a gadodiamidot, gadopentetinsavat és gadoverszetamidot tartalmazó készítmények forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolja.

Az intravénás gadodiamidot, gadopentetinsavat és gadoverszetamidot tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeire vonatkozó felfüggesztés megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtania az alábbiakra vonatkozóan:

- klinikailag fontos előnyök, amelyeket jelenleg nem igazoltak egy azonosított populációra vagy javallatra vonatkozóan, és amelyek meghaladják a készítménnyel kapcsolatos kockázatokat;
- illetve, hogy a készítmény (amely lehet módosított vagy nem) nem megy keresztül jelentős dekelatizáción és nem vezet a gadolínium szövetekben való retenciójához.

Továbbá a CHMP egyetértett azzal, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai tájékoztatót küldjenek az egészségügyi szakembereknek egy közös, az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás formájában, amivel a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai egyetértettek.