

**II priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvartė 2017 m. liepos 6 d. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) priimtą rekomendaciją.

### ***PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka***

#### **Bendra informacija**

Kontrastinės medžiagos su gadoliniu (KMG) yra paramagnetinio gadolinio (III) kompleksai su įvairių rūšių organiniais chelatoriais. Jie naudojami siekiant padidinti kontrastą, atliekant magnetinio rezonanso vaizdinimo tyrimą (MRVT) ir magnetinio rezonanso angiografiją (MRA). KMG galima skirstyti pagal jų struktūrą – į linijinės struktūros (gadodiamidas, gadopenteto rūgštis, gadobeno rūgštis, gadokseto rūgštis, gadoversetamidas) arba makrociklinės struktūros medžiagas (gadoteridolis, gadobutrolis, gadotero rūgštis) ir pagal bendrą krūvį susidariusiam kompleksui (joninis arba nejoninis).

Ankstesnės Direktyvos 2010/83/EB 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros, kuri buvo užbaigta 2010 m., metu Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) priėjo prie išvados, kad KMG naudojimas susijęs su nefrogeninės sisteminės fibrozės (NSF) rizika; NSF – tai rimtas ir grėsmė gyvybei keliantis sindromas, kuris odos, sąnarių ir vidaus organų fibroze pasireiškia pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi. CHMP priėjo prie išvados, kad NSF rizika naudojant skirtingas kontrastines medžiagas su gadoliniu skiriasi, todėl pagal NSF riziką KMG skirstomos į tris grupes (didelės rizikos, vidutinės rizikos ir nedidelės rizikos).

Po to, kai buvo užbaigta kreipimosi procedūra, buvo paskelbti keli su gyvūnais ir žmonėmis atlikti tyrimai, kuriais nustatyta, kad suleidus KMG, gadolinis kaupiasi įvairiuose audiniuose, kaip antai kepenyse, inkstuose, raumenyse, odoje ir kauluose. Be to, neseniai paskelbtais tyrimais įrodyta, kad gadolinis taip pat kaupiasi galvos smegenyse.

2016 m. sausio mėn., PSUR vertinimo procedūros metu, PRAC peržiūrėjo visą turimą literatūrą ir duomenis, susijusius su gadolinio kaupimusi galvos smegenyse, ir rekomendavo iš visų KMG informacinių dokumentų išbraukti teiginius, kad šie preparatai neprisiskverbia pro nepažeistą kraujogalvos smegenų barjerą. Registruotojų taip pat buvo paprašyta atnaujinti saugumo specifikacijas šių preparatų rizikos valdymo planuose, kad į jas būtų įtraukta informacija apie šiuos nustatytus faktus. Vis dėlto PRAC nusprendė, kad žinias apie gadolinio kaupimąsi galvos smegenyse ir šio reiškinio klininkines pasekmes reikia išsamiau iširti pagal atitinkamą sistemą, todėl būtina atlikti peržiūrą ES mastu.

2016 m. kovo 9 d. Europos Komisija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadolinio, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyta procedūra, PRAC apsvartė visus turimus duomenis, susijusius su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadodiamido, gadopenteto rūgšties, gadobeno rūgšties, gadokseto rūgšties, gadoteridolio, gadobutrolio, gadotero rūgšties ir gadoversetamido, saugumu ir veiksmingumu.

## Nauda

KMG nauda buvo įrodyta remiantis jų gebėjimu pagerinti magnetinio rezonanso būdu gauto vaizdo kokybę (palyginti su neparyškintomis MRVT būdu atliktomis skenogramomis), padedant padaryti pagal tokias skenogramas atliekamą diagnostiką – siekiant nustatyti tam tikrą ligą, įvertinti prognozę ir gydant pacientus, kai siekiama tam tikrų klinikinių rezultatų, – veiksmingesnę. Įrodyta, kad toks kontrasto padidėjimas yra svarbus vizualizuojant daugelio skirtingų kūno sričių ir vidaus organų anatomiją, fiziologiją ir veikimą atliekant diagnostines procedūras, kai tiriamos labai įvairios ligos, įskaitant vėžį, uždegimines ligas ir degeneracines ligas.

Patvirtintos KMG indikacijos yra bendro pobūdžio ir susijusios su viso kūno skenavimu (vaizdinimu), kuris apima visus organus, išskyrus KMG, kurių indikacijos yra tikslinės ir susijusios su tam tikromis fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, kurios suteikia galimybę paryškinti konkrečius požymius.

Vaizdinant kepenis, kai kurios KMG suteikia galimybę jas vaizdinti vėlyvojoje stadijoje. Iš tiesų, atliekant kepenų MRVT, gaunamo vaizdo paryškėjimas kontrastinėmis medžiagomis su gadoliniu apima dvi stadijas:

- dinaminę stadiją (angl. *dynamic phase*), kurioje gaunamą kepenų vaizdą galima paryškinti visomis įregistruotomis KMG;
- vėlyvąją stadiją (angl. *delayed phase*), kurioje remiamasi selektyvia KMG absorbcija funkcionuojančiuose hepatocituose, dėl kurios paryškėjama ir vizualizuojama normali kepenų parenchima ir kartu geriau matomi ir veiksmingiau aptinkami tokie pakitimai, kaip cistos ir hepatoceliulinės karcinomos.

Nustatyta, kad dvi linijinės struktūros KMG, gadotekso ir gadobeno rūgštis, absorbuoja hepatocitai ir tai yra vienintelės kepenims tirti skirtos medžiagos, kurias naudojant galima vaizdinti kepenis tiek dinaminėje, tiek vėlyvojoje stadijoje. Tai yra kliniškai svarbi nauda, nes jos suteikia galimybę paryškinti dinaminėje stadijoje gaunamą kepenų vaizdą tiriant itin gausiai vaskuliarizuotus kepenų pakitimus, taip pat nustatyti pakitimus, kurie matomi tik vėlyvojoje stadijoje.

Didelė gadotekso rūgšties dalis absorbuojama kepenyse, ji naudojama nedidelėmis dozėmis (0,025 mmol/kg kūno svorio), be to, nereikia ilgai laukti galimybės skenuoti kepenis vėlyvojoje stadijoje (20 min). Nustatyta, kad, vaizdinant kepenis, tai yra klinikinėje praktikoje paranki kontrastinė medžiaga. Todėl laikomasi nuomonės, kad gadotekso rūgštis teikia papildomos naudos gydant pacientus, nes gadolinio poveikis sumažinamas naudojant nedidelę šios medžiagos dozę, be to, labai didelė jos dalis absorbuojama kepenyse ir nereikia ilgai laukti galimybės skenuoti kepenis vėlyvojoje stadijoje.

Nustatyta, kad gadobeno rūgštis taip pat yra klinikinėje praktikoje paranki kontrastinė medžiaga tiriant kepenis; ji absorbuojama kepenyse, bet mažesniu lygiu, naudojama didelėmis dozėmis (0,05 mmol/kg kūno svorio) ir ją naudojant, reikia ilgai laukti galimybės vaizdinti kepenis vėlyvojoje stadijoje (40 min).

Be to, du KMG preparatai, gadopenteto ir gadotero rūgštys, yra įregistruoti kaip į sąnarių leidžiami preparatai, kurie naudojami atliekant magnetinio rezonanso artrografiją; jais galima paryškinti specifinius pakitimus. Jie naudojami nedidelės koncentracijos, maždaug 200 kartų mažesnės, nei į veną leidžiami KMG preparatai; tikimybė, kad pagal MRA indikaciją šiuos preparatus pacientai vartos pakartotinai ir daug kartų, yra mažesnė, palyginti su į veną leidžiamo preparato indikacijomis.

## Rizika

### ***Neklinikinių tyrimų duomenys***

#### **Nechelatinio gadolinio toksinis poveikis**

Atliekant neklinikinius tyrimus, nustatyta, kad nechelatinis gadolinis turi toksinį poveikį ir, be kita ko, sukelia ląstelių nekrozę, fibrozę ir pakitimus, susijusius su mineralų nusėdimu. Atlikus *in vitro* tyrimą su žiurkių neuronais, nustatyta, kad gadolinis sukelia citotoksinį poveikį, kurį lemia oksidaciniai pažeidimai. Be to, nustatytas KMG toksinis poveikis kitiems organams, kaip antai inkstams (sukėlė NSF) ir odai (susiformavo odos plokštelės), kuris laikomas susijusiu su iš chelato atpalaiduotu gadoliniu.

#### **Gadolinio nusėdimas galvos smegenyse**

Šiuo metu literatūroje yra daug duomenų, patvirtinančių, kad gadolinis nusėda galvos smegenyse. Yra paskelbti keli tyrimai su žiurkių modeliais, kurių metu, suleidus linijinės struktūros medžiagų, T1 režimu gautame vaizde nustatytas stipresnis signalas giluminiuose smegenėlių branduoliuose (GSB), kurie atitinka dantytą branduolį (DB) žmogaus smegenyse. Suleidus gadobenato dimeglumino (Multihance) arba gadopentetato dimeglumino (Magnevist), gaunamas vaizdas paryškėjo labiau, nei suleidus gadodiamido. Suleidus gadoterato meglumino (Dotarem), tokio paryškėjimo nenustatyta.

Atliekant tolesnius tyrimus, mėginta iširti ir kiekybiškai įvertinti galvos smegenyse nusėdančio gadolinio kiekį. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, gadolinio liekanų žiurkių galvos smegenyse, pakartotinai suleidus linijinių KMG, rasta bent 3 skirtingomis formomis – tirpių mažų molekulių, galimai nepakitusių kontrastinės medžiagos su gadoliniu, tirpių makromolekulių forma, bet daugiausia netirpia forma. Tam tikrą gyvūnų, kuriems buvo leidžiamos linijinės medžiagos, galvos smegenyse nustatytų tirpių frakcijų sudarė makromolekulės; gyvūnų, kuriems buvo leidžiamos makrociklinės struktūros medžiagos, galvos smegenyse su gadoliniu sujungtų makromolekulių nenustatyta. Didžiausias iš žiurkių galvos smegenų audinio išskirto gadolinio kiekis buvo su gadodiamidu, kiek mažesnis kiekis – su gadobenu ir gadopentetatu.

Su žiurkėmis atliktas tyrimas taip pat patvirtino nustatytą faktą, kad, naudojant linijines medžiagas, nuo dozės priklausoma gadolinio koncentracija galvos smegenyse, tikėtina, yra susijusi su iš viso suleista preparato doze, o ne viena didele ar pakartotinėmis mažomis jo dozėmis.

Neklinikinių galvos smegenų audinių elektronų mikroskopijos (EM) tyrimų duomenys taip pat patvirtino esant plaušelinės struktūros didelio elektronų tankio gadolinio nusėdą tuose regionuose, kuriuose, suleidus gadodiamido, T1 režimu nustatytas hiperintensyvumas.

Iš neklinikinių tyrimų duomenų taip pat matyti, kad, naudojant linijinės struktūros KMG, gadolinis gali būti atpalaiduojamas iš chelatinio ligando galvos smegenyse; naudojant makrociklinės struktūros KMG, atpalaidavimo iš chelatinio ligando potencialo nenustatyta. Su makromolekulėmis susijungusio gadolinio relaksuojamumas turėtų būti didesnis ir, naudojamas nedidelės koncentracijos, jis turėtų gebėti generuoti signalą T1 režimu.

Su tirpiomis makromolekulėmis susijungusio gadolinio molekulinės formos nėra tiksliai žinomos, bet gali būti, kad šios makromolekulės susijungusios su decheluotu  $Gd^{3+}$  jonu.

Gadolinio atpalaidavimo galvos smegenyse potencialas turėtų būti didesnis naudojant linijines medžiagas, kurių kinetinis ir termodinaminis stabilumas yra mažesnis ir kurios dėl to yra labiau linkusios atpalaiduoti gadolinį audiniuose. Pagrįsta manyti, kad gadolinis gali atsijungti nuo linijinių KMG kompleksų ir susijungti su makromolekulėmis žmogaus galvos smegenyse panašiai, kaip tai vyksta graužikų galvos smegenyse.

## Gadolinio užsilaikymo galvos smegenyse trukmė

Nustatyta, kad naudojant linijines medžiagas, kurios buvo vertinamos atliekant neklinikinius tyrimus, signalo intensyvumas GSB T1 režimu išliko ne mažiau kaip 1 metus ir tuo laikotarpiu signalo intensyvumas nesumažėjo. Atlikus kartotinių gadolinio dozių toksiškumo tyrimus, nustatyta, kad absoliučiai mažiausia gadolinio koncentracija galvos smegenyse susidarė praėjus 1 savaitei po preparato suleidimo. Praėjus 20 savaičių, koncentracija išliko nedidelė, praėjus 50 savaičių tolesnio koncentracijos sumažėjimo nenustatyta, o tai leidžia manyti, jog gali būti, kad gadolinis ilgai užsilaiko galvos smegenyse ir jo klirenso požymių nesimato iki 1 metų. Praėjus tam pačiam laikotarpiui po paskutinės kitų linijinių medžiagų, gadopenteto rūgšties ir gadobeno rūgšties, injekcijos, gadolinio koncentracija galvos smegenyse taip pat išliko tokia pati.

Naudojant makrociklinės struktūros medžiagas, nustatytas tik laikinas signalo intensyvumo T1 režimu ir gadolinio koncentracijos (išmatuotos ISP–MS metodu<sup>1</sup>, todėl molekulinė gadolinio forma nenustatyta) padidėjimas. Atlikus kitą tyrimą, nustatyta, kad suleidus gadotero rūgšties (makrociklinės struktūros medžiagos), praėjus vieniems metams, gadolinio koncentracija galvos smegenyse yra daugiau kaip 30 kartų mažesnė, nei suleidus gadolinio (linijinės struktūros medžiagos).

Kitas tyrimas parodė, kad suleidus linijinės struktūros KMG, gadolinio ir gadobeno rūgšties, tiesiai į cerebrospinalinį skystį, iki 5 savaičių po suleidimo buvo padidėjęs signalo intensyvumas žiurkių GSB. Suleidus makrociklinės struktūros medžiagos gadobutolio, po to paties laikotarpio signalo hiperintensyvumo nenustatyta.

Todėl duomenys rodo, kad linijinės struktūros medžiagos nusėda galvos smegenyse, užsilaiko ir išlieka ten iki vieno metų arba ilgiau. Duomenys leidžia manyti, kad makrociklinės struktūros medžiagos taip pat nusėda galvos smegenyse, bet gadolinio koncentracija padidėja tik laikinai ir jis pašalinamas ankstyvame etape.

## Klinikinių tyrimų duomenys

### Kaupimasis galvos smegenyse

Atliekant daugybę tyrimų su žmonėmis, nustatytas DB ir *globus pallidus* (GP) paryškėjimas neparyškintose skenogramose po ankstesnio linijinės struktūros KMG panaudojimo. Atlikus daugelį tyrimų, nustatyta sąsaja tarp to, kiek kartų linijinės struktūros KMG buvo suleistos, ir signalų intensyvumo pokyčių. Šis ryšys dar kartą patvirtina MRV tyrimų išvada, kad gadolinio kaupimasis galvos smegenyse priežastiniu ryšiu susijęs su KMG naudojimu.

Signalų sustiprėjimas T1 režimu buvo nustatytas atliekant kelis neklinikinius ir klinikinius tyrimus, kurie įrodė su pelėmis, žiurkėmis ir žmonėmis atliktų tyrimų duomenų nuoseklumą; tai patvirtina rezultatų, susijusių su padidėjusiu signalų intensyvumu, patikimumą.

Yra atliktų naujesnių MRV tyrimų, kuriuose buvo nustatytas su makrociklinės struktūros KMG susijęs signalų intensyvumo padidėjimas galvos smegenyse, ir tai leidžia manyti, kad naudojant šias medžiagas, gadolinis taip pat gali nusėsti galvos smegenyse. Vis dėlto šie tyrimai turi didelių trūkumų (pvz., atliekant šiuos tyrimus, nebuvo galimybės atmesti linijinės struktūros KMG naudojimo iki tyrimo laikotarpio galimybės), todėl priežastinis ryšys su makrociklinės struktūros medžiagomis nenustatytas.

Iš *post mortem* paimtų audinių mėginių tyrimų duomenų matyti, kad didžiausia gadolinio koncentracija galvos smegenyse nustatyta tų pacientų organizme, kuriems gadolinio buvo suleista kelis kartus, o tai leidžia manyti, kad suleistų dozių skaičius turi poveikį gadolinio nusėdimui. Atlikus šį tyrimą, taip

<sup>1</sup> ISP–MS – induktyviai susietos plazmos masių spektrometrija.

pat nustatyta, kad signalų intensyvumo pokyčiai buvo glaudžiai tarpusavyje susiję su ICP-MS metodu nustatytu gadolinio kiekiu.

Ilgalaikės klinikinės tokio gadolinio užsilaikymo organizme pasekmės šiuo metu nežinomos. Nors nepageidaujamų neurologinių reiškinių, kuriuos būtų sukėlęs gadolinio kaupimasis galvos smegenyse, dar nenustatyta, ilgalaikių saugumo duomenų yra nedaug. Atsižvelgiant į stabilumo duomenis, kurie patvirtina linijinės struktūros medžiagų dechelaciją *in vivo*, ir į žinomą nechelatinio gadolinio toksinį poveikį, žalingas poveikis ir galima sąveika su ligų procesais yra tikėtini. Remiantis žiniomis apie pažeistų galvos smegenų sričių (įskaitant DB ir GP) funkciją, toks poveikis apimtų poveikį smulkiajai motorikai arba kognityvinės funkcijos sutrikimus, ypač pacientų, sergančių neurologinė liga, kuri gali užmaskuoti šiuos reiškinius, atveju. Šis poveikis gali pasireikšti vėliau ir gali būti vos pastebimas.

Be to, susirūpinimą kelia tai, kad gadolinio nusėdimas gali pasunkinti esamas uždegimines ligas, nes nustatyta, kad jis kaupiasi uždegiminių pakitimų vietose. Tai buvo aptarta su klinikiniais ekspertais *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje, kurio metu patvirtinta galima sąsaja, bet tai dar neįrodyta. Ekspertai taip pat konstatavo, jog gali būti, kad nepageidaujamos klinikinės pasekmės gali būti susijusios su gadolinio užsilaikymu galvos smegenyse.

Taip pat susirūpinimą kelia tai, kad kai kuriuose audiniuose, ypač kauluose, nusėdęs gadolinis gali būti atpalaiduotas vėlesniame etape, pvz., mažėjant kaulų tankiui dėl amžiaus ar nėštumo ir (arba) žindymo laikotarpiu, dėl to gadolinis gali toliau pasklisti sistemiskai.

### **Sutrikusios inkstų veiklos poveikis**

KMG daugiausia pašalinamos per inkstus, todėl eliminacijos laikui pailgėjus dėl sunkių inkstų veiklos sutrikimų, teoriškai gali padidėti gadolinio kaupimosi galvos smegenų audiniuose potencialas.

Turimi tyrimų su žmonėmis duomenys patvirtina išvadą, kad nors sutrikusi inkstų funkcija nėra būtina signalų hiperintensyvumo padidėjimo galvos smegenyse sąlyga, sutrikus inkstų veiklai, gadolinio kaupimosi galvos smegenyse ir signalų hiperintensyvumo lygis padidėja.

Taip pat, atsižvelgiant į KMG polinkį atpalaiduoti gadolinį *in vivo*, yra žinoma, kad sutrikus inkstų veiklai, žiurkių organizme ilgai užsilaiko daugiau gadolinio. Žiurkėms, kurioms buvo diagnozuotas inkstų nepakankamumas, pakartotinai suleidus gadodiamido, T1 režimu buvo nustatytas stipresnis hipersignalas giluminiuose smegenėlių branduoliuose (lyginant su kontroliniais gyvūnais, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi).

Todėl galima padaryti išvadą, kad sutrikusi inkstų veikla nėra būtina gadolinio nusėdimo sąlyga, bet dėl to gali padidėti galvos smegenyse nusėdančio gadolinio kiekis.

### **Kiti saugumo aspektai**

#### **Nefrogeninė sisteminė fibrozė (NSF)**

Gadolinio atpalaidavimas pacientų, turinčių sunkių inkstų veiklos sutrikimų, organizme gali sukelti nefrogeninę sisteminę fibrozę (NSF) – rimtą ir grėsmę gyvybei keliantį sindromą, kuris pasireiškia odos, sąnarių ir vidaus organų fibroze. Visos KMG iš dalies pašalinamos per inkstus ir ta dalis įvairuoja nuo 50 proc. gadotekso rūgšties atveju iki 100 proc. daugumos kitų šios klasės narių atveju. Todėl iš pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, KMG pašalinamos lėčiau. Ilgesnis eliminacijos iš pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, organizmo laikas ir gadolinio atpalaidavimas iš KMG yra pagrindiniai veiksniai, skatinantys NSF vystymąsi.

Preparatai, kurių sudėtyje yra gadolinio, suskirstyti pagal NSF rizikos kategoriją ir į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimai ir apribojimai, susiję su didesnės NSF rizikos kategorijos

preparatų naudojimu esant sutrikusiai inkstų veiklai, įskaitant kontraindikaciją, susijusią su didelės NSF rizikos preparatų naudojimu turint sunkių inkstų veiklos sutrikimų arba esant ūmiam inkstų pažeidimui (ŪIP), ir su perėjimu prie nedidelės rizikos preparatų naudojimo.

Linijinės struktūros KMG siejamos su reikšminga NSF rizika. Remiantis metinėmis spontaninių pranešimų apie individualius atvejus peržiūromis, atrodo, kad įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės yra veiksmingos.

### **Padidėjęs jautrumas**

Padidėjusio jautrumo arba anafilaktoidinės reakcijos naudojant KMG gali pasireikšti įvairiais klinikiniais požymiais ir simptomais. Daugelis iš jų – tai dažnos, bet paprastai nesunkios reakcijos, kaip antai bėrimas, urtikarija ir raudonis. Absoliutus padidėjusio jautrumo reakcijų naudojant KMG rodiklis yra nedidelis ir atliekant padidėjusio jautrumo rodiklių tyrimus, siekė maždaug 0,01–0,001 proc. Didžioji dauguma šių reakcijų yra nesunkios ir tik labai nedidelė procentinė dalis pacientų patiria sunkias padidėjusias jautrumo reakcijas. Nėra patikimų duomenų, kurie patvirtintų faktinį skirtumą tarp padidėjusio jautrumo ir kitų su KMG susijusių ūmių reakcijų rodiklių arba skirtumą tarp skirtingų šios klasės preparatų sukeltų nepageidaujamų reakcijų į vaistą su mirtinomis pasekmėmis rodiklių.

### **Su gadoliniu siejamos plokštelės**

Naudojant kai kurias kontrastines medžiagas su gadoliniu, pacientams, kuriems paprastai nepasireiškia nefrogeninės sisteminės fibrozės simptomai arba požymiai, susiformavo su gadoliniu siejamos plokštelės su mikroskopiniais sklerotiniais dariniais (angl. *plaques with sclerotic bodies on histology*).

### **Galimybė atlikti klinikinius tyrimus**

PRAC apsvairstė klinikinius tyrimus, kuriuos būtų galima atlikti siekiant visapusiškai ištirti rimtus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su galimu neurologiniu poveikiu. Atsižvelgiant į pacientų, kuriems atliekamas MRVT, populiacijos heterogeniškumą, laikomasi nuomonės, kad tokių tyrimų neįmanoma atlikti.

Klinikiniai stebimieji tyrimai turės tam tikrų trūkumų, nes standartiniais metodais negalima užfiksuoti nepageidaujamų neurologinių padarinių kognityvinei ar motorinei funkcijai arba jų negalima vertinti kaip įprasta, todėl tokie tyrimai negali būti nei patikimi, nei validūs.

Intervenciniai klinikiniai tyrimai, kurių metu būtų lyginami skirtingi preparatai, gali būti laikomi neetiškais.

Į bet kokį būsimą klinikinį tyrimą, kurį atliekant būtų galima ištirti ilgalaikį KMG saugumą pacientams, reikėtų įtraukti daug pacientų, kad tyrimas turėtų pakankamą statistinę galią nustatyti nedidelį nepageidaujamą poveikį kognityvinei funkcijai (kognityvinius sutrikimus) arba fiziniams gebėjimams (smulkiajai motorikai). Galimybė atlikti tokius ilgalaikius saugumo tyrimus per tam tikrą pagrįstą laikotarpį mažai tikėtina.

### **Rizikos mažinimo priemonės**

Siekdamas sumažinti gadolinio kaupimosi galvos smegenyse riziką ir su tuo siejamą galimą žalą, susijusią su linijinės struktūros KMG, PRAC apsvairstė galimas rizikos mažinimo priemones, kaip antai įspėjimus preparato charakteristikų santraukoje, kontraindikacijas ir kitas papildomas rizikos mažinimo priemones.

Remiantis turimais duomenimis, nepavyko nustatyti jokios konkrečios grupės pacientų, kurių galvos smegenyse neužsilaikytų gadolinis, nes manoma, kad gadolinis kaupsis tiek vaikų, tiek suaugusiųjų

galvos smegenyse. Taip pat PRAC nepavyko nustatyti saugios slenkstinės gadolinio ekspozicijos ir galvos smegenyse užsilaikančio gadolinio koncentracijos ribos arba apibrėžti laikotarpį, per kurį galimas nepageidaujamas poveikis turėtų pasireikšti.

Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad linijinės struktūros KMG naudojimo apribojimas, numatant galimybę jas naudoti tik pagal tam tikras indikacijas arba tik tam tikroms pacientų grupėms, būtų nepagrįstas ir pacientams vis tiek kiltų gadolinio kaupimosi galvos smegenyse rizika, taip pat, kad rizikos mažinimo priemonės, kaip antai įspėjimai preparato charakteristikų santraukoje ar kitos kontraindikacijos nesumažintų linijinės struktūros KMG poveikio, nes saugios galvos smegenyse susikaupusio gadolinio koncentracijos nenustatyta.

PRAC taip pat apsvarstė galimybę apriboti pacientui suleidžiamų dozių skaičių ir priėjo prie išvados, kad šiuo klausimu iškiltų tam tikrų praktinių sunkumų, nes neįmanoma nustatyti, kokia kontrastinė medžiaga buvo anksčiau suleista pacientams, ir nebūtų galimybės veiksmingai apriboti per visą paciento gyvenimą suleidžiamų dozių skaičiaus.

## **Naudos ir rizikos santykis**

### *Intraveninės linijinės struktūros kontrastinės medžiagos su gadoliniu (KMG)*

Atsižvelgdamas į a) įrodymus, kurie leidžia manyti, kad linijinės struktūros KMG atpalaiduoja gadolinį iš chelatinio ligando molekulių dėl nedidelio kinetinio ir termodinaminio stabilumo; b) žinomą nechelatinio gadolinio toksiskumą; c) duomenis, patvirtinančius linijinės struktūros KMG gebėjimą pasiskirstyti ir kauptis galvos smegenyse; d) taip pat į tai, kad linijinės struktūros medžiagos užsilaiko ir išlieka galvos smegenyse iki vieno metų arba ilgiau; ir e) gadolinio nusėdimą kituose audiniuose ir su tuo susijusią žalą, PRAC laikėsi nuomonės, kad kyla pagrįstų ir rimtų rūpestį keliančių klausimų dėl su gadolinio kaupimosi galvos smegenyse susijusios galimos neurologinės žalos. Vertinant pažeistas galvos smegenų sritis (įskaitant DB ir GP), galimas neurologinis poveikis apimtų poveikį smulkiajai motorikai arba kognityvinės funkcijos sutrikimus, ypač pacientų, sergančių neurologine liga, kuri gali užmaskuoti šiuos reiškinius, atveju.

PRAC apsvarstė galimybę atlikti klinikinius saugumo tyrimus (tiek stebimuosius, tiek intervencinius tyrimus), siekiant visapusiškai ištirti rimtus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su galimu neurologiniu poveikiu, ir priėjo prie išvados, kad to neįmanoma padaryti per tam tikrą pagrįstą laikotarpį.

Be to, kadangi nepavyko nustatyti konkrečios pacientų grupės, kurioje gadolinio kaupimosi galvos smegenyse rizika būtų mažesnė arba būtų nustatyta saugi galvos smegenyse užsilaikančio gadolinio koncentracijos slenkstinė riba, nuspręsta, kad linijinės struktūros KMG naudojimo apribojimas, numatant galimybę jas naudoti pagal tam tikras indikacijas arba tam tikrose pacientų grupėse, yra netinkama rizikos mažinimo priemonė. Be to, siekiant apriboti per visą paciento gyvenimą suleidžiamų dozių skaičių, iškiltų tam tikrų praktinių sunkumų, todėl tai nebūtų veiksminga.

Todėl, atsižvelgdamas į rimtus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su galima neurologine žala, nusėdimu kituose audiniuose ir galima šio reiškinio keliamą riziką ir jau nustatyta rizika, susijusia su KMG naudojimu (įskaitant reikšmingą NSF ir su gadoliniu siejamą plokštelių susidarymo riziką), PRAC laikėsi nuomonės, kad šių preparatų naudą siekiant paryškinti magnetinio rezonanso būdu gaunamus vaizdus nėra didesnė už žinomą ir galimą jų keliamą riziką.

PRAC taip pat apsvarstė dvi linijinės struktūros KMG, gadotekso rūgštį ir gadobeno rūgštį, kai jos naudojamos pagal kepenų vaizdinimo indikaciją. Šie preparatai absorbuojami hepatocituose ir suteikia galimybę vaizdinti gausiai vaskularizuotus kepenų pakitimus ne tik dinaminėje stadijoje, bet ir vėlyvojoje stadijoje, taip pat nustatyti pakitimus, kurie matomi tik vėlyvojoje stadijoje.



Kalbant apie gadobeno rūgštį, atlikti tyrimai nerodo jokių relaksuojamumo, vaizdų kokybės ir techninės kokybės skirtumų. Gadobeno rūgštis absorbuojama kepenyse. Tačiau, atsižvelgdamas į absorbcijos kepenyse lygį, didelę dozę, kurią reikia suleisti (0,05 mmol/kg kūno svorio), ir ilgą laiką iki galimybės vaizdinti kepenis vėlyvojoje stadijoje (40 min.), PRAC laikėsi nuomonės, kad pagal visas įregistruotas indikacijas, įskaitant kepenų vaizdinimą, naudojamų preparatų, kurių sudėtyje yra gadobeno rūgšties, nauda nėra didesnė už galimą ir nustatytą riziką, susijusią su šio preparato naudojimu.

Kalbant apie linijinės struktūros medžiagą gadotekso rūgštį, kurios parankumas klinikinėje praktikoje vaizdinant kepenis yra įrodytas, PRAC, atsižvelgdamas į tai, kad didelė šios medžiagos dalis absorbuojama kepenyse, kad ji naudojama nedidelėmis dozėmis (0,025 mmol/kg kūno svorio), taip pat į trumpą laiką iki galimybės skenuoti kepenis vėlyvojoje stadijoje (20 min), laikėsi nuomonės, kad ši medžiaga teikia papildomą naudą gydant pacientus, nes gadolinio poveikis sumažinamas naudojant nedidelę šios medžiagos dozę ir nereikia ilgai laukti vėlyvosios stadijos. Todėl gadotekso rūgšties nauda yra didesnė už jos keliamą riziką.

#### *Makrociklinės struktūros KMG*

Makrociklinės struktūros KMG turi labai nedidelį gadolinio užsilaikymo audiniuose potencialą, jos yra labai stabilios ir jų dechelacijos rizika yra nedidelė. Nors naudojant šias medžiagas, nustatytas trumpalaikis gadolinio kaupimasis pagal signalų intensyvumo padidėjimus T1W režimu ir galvos smegenyse nustatytą gadolinio (tikėtina, nepakitusių KMG molekulių forma) koncentraciją, ilgalaikio išsilaikymo galvos smegenyse atvejų nenustatyta. Dėl šių preparatų PRAC laikėsi nuomonės, kad jų keliamą riziką galima valdyti apribojant tokių preparatų naudojimą, numatant galimybę naudoti mažiausią jų dozę, kurios pakanka vaizdui paryškinti diagnostikos tikslais, ir į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamą įspėjimą, siekiant sumažinti galimybę gadoliniui kauptis galvos smegenyse ir kituose organuose bei audiniuose.

Be to, makrociklinės struktūros medžiagos siejamos su nedidele NSF rizika.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikėsi nuomonės, kad makrociklinės struktūros medžiagų nauda yra didesnė už jų keliamą riziką.

#### *Į sąnarį leidžiami KMG preparatai*

Į sąnarį leidžiami preparatai, kurių sudėtyje yra gadopenteto rūgšties ir gadotero rūgšties, naudojami labai nedidelėmis dozėmis ir kelia nedidelę kaupimosi audiniuose riziką. Be to, pakartotinis šių preparatų naudojimas yra visiškai mažai tikėtinas. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad šių preparatų nauda yra didesnė už jų keliamą riziką.

### **Pakartotinio nagrinėjimo procedūra**

Po to, kai 2017 m. kovo mėn. įvykusiame PRAC posėdyje buvo patvirtinta PRAC rekomendacija, du registruotojai („Bracco“ ir „GE Healthcare“) pareiškė nesutinkantys su pirmine PRAC rekomendacija.

PRAC patvirtino, kad komitetas apsvarstė visus šių registruotojų pateiktus duomenis pirminės kreipimosi procedūros metu. Nepaisydamas to ir atsižvelgdamas į registruotojų pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, PRAC iš naujo įvertino turimus duomenis pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

### **PRAC išvados dėl pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę**

PRAC apsvarstė išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, kurias registruotojai pateikė šios pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu, ir mokslinius duomenis, kuriais buvo pagrįstos šios priešastys.

## Gadolinio kaupimasis galvos smegenyse

Dėl teiginio, kad žmogaus organizme iš gadodiamido iš esmės neatpalaiduojama gadolinio, PRAC atkreipė dėmesį tai, kad *in vitro* 37 °C temperatūroje žmogaus serume gadolinis sparčiai atskyla nuo savo chelatoriaus (Frenzel *et al.*, 2008). PRAC laikėsi nuomonės, jog labai mažai tikėtina, kad *in vivo* gadolinis atpalaiduojamas iš gadodiamido lėčiau, nei *in vitro*. Kad *in vivo* gadodiamido stabilumas būtų didesnis nei *in vitro*, *in vivo* turi būti tam tikrų stabilizuojančių medžiagų, tačiau jokių įtikinamų duomenų, kurie patvirtintų didesnę gadolinio komplekso stabilumą žmogaus organizme, registruotojas nepateikė.

Daugelyje preparatų, ypač linijinės struktūros gadolinio pagrindo kontrastinėse medžiagose, yra laisvojo chelatoriaus perteklius, kad būtų greitai sugautas išlaisvintas gadolinis. Tai aiškiai parodo, kad galima dechelacija žmogaus organizme yra pripažįstamas reiškinys. Žmogaus organizme gali pasireikšti spontaniškas gadolinio atpalaidavimas iš savo chelatoriaus, gadolinio konkurencija su kitais metalais (pvz., tose galvos smegenų srityse, kuriose gausu metalų) ir chelatoriaus konkurencija su kitais chelatoriais (pvz., makromolekulėmis). Visų pirma cinkas, varis ir geležis (Frenzel *et al.*, 2008) yra apibūdinami kaip konkuruojantys metalai, kurie gali išlaisvinti gadolinį; tokie glikozaminoglikanai kaip heparinas gali prisijungti gadolinį ir taip pašalinti jį iš jo farmakologinio chelatoriaus. Tokį poveikį galima pamėgdžioti *in vitro*, taigi KMG komplekso stabilumas *in vivo* gali būti dar mažesnis.

Kalbant apie Frenzel *et al.* (2017) atlikto *ex-vivo* pasiskirstymo tyrimo patikimumą, PRAC pripažino, kad šis tyrimas nepadedą suprasti, kokia konkrečia forma gadolinio pagrindo kontrastinės medžiagos kaupiamos organizme, tačiau, PRAC nuomone, šis tyrimas, kaip ir kiti tyrimai, patvirtina, kad naudojant linijinės struktūros chelatorius, organizme susikaupia daugiau gadolinio ir kad linijinės ir makrociklinės struktūros chelatoriai skiriasi tuo, kai jie jungiasi prie netirpių makromolekulių. Taigi, pakankamai silpnas linijinės struktūros chelatorių jungimasis prie gadolinio tampa akivaizdus atliekant įvairius bandymus (įskaitant Port *et al.*, 2009, Sieber *et al.*, 2008), todėl mažai tikėtina, kad šis kompleksas yra visiškai stabilus *in vivo*.

Dėl registruotojo teiginio, kad naudojant linijinės struktūros KMG, organizme nesusikaupia daugiau gadolinio ir kad jis pašalinamas iš galvos smegenų ne lėčiau, nei naudojant makrociklinės struktūros KMG, PRAC laikėsi nuomonės, kad McDonald *et al.* (2017) atliktas tyrimas, kuriuo buvo patvirtintas signalų hiperintensyvumas T1 režimu žiurkių šoniniame dantytajame branduolyje, praėjus 1 savaitei po makrociklinės struktūros medžiagų (Gadovist ir Prohance) suleidimo, turi kelis trūkumus:

- galvos smegenų srityje, kuri, McDonald *et al.* nuomone, yra dantytasis branduolys (DB), nustatytas tik silpnas signalas, bet, atsižvelgiant į pateiktus vaizdus, toks priskyrimas nėra įtikinamas;
- T1 režimu matomo signalo forma ir dydis ryškiai skiriasi nuo signalo formos, aprašytos kituose dviejuose neseniai paskelbtuose straipsniuose (Jost *et al.*, 2016, ir Robert *et al.*, 2015), ir nėra visiškai aišku, ar ši stipresnio signalo sritis iš tiesų susijusi su DB, ar su kitomis galvos smegenų sritimis;
- gadolinio užsilaikymas buvo tiriamas pakankamai ankstyvame etape (praėjus vienai savaitei) po gydymo nutraukimo, todėl nustatyto gadolinio forma gali neatitikti per ilgą laiką susikaupusio gadolinio formos. Smith *et al.* (2017) nurodė, kad, praėjus vienai savaitei, susikaupusio gadolinio kiekis vis dar mažėja, taigi, akivaizdu, kad laikinai susikaupusi medžiaga skiriasi nuo medžiagos, kuri išsilaiko ilgą laiką;
- labai didelė ir labai smarkiai kintama gadolinio koncentracija fiziologiniu tirpalu kontroliuojamų gyvūnų audiniuose. Visi gyvūnai turėjo gauti vandenį iš to paties šaltinio;

- suleidus KMG, transmisinės elektronų mikroskopijos (TEM) metodu įvairiuose audiniuose buvo nustatytos tankios nuosėdos; buvo nuspręsta, kad tai – gadolinio nuosėdos. Nėra visiškai aišku, kiek patikimas buvo šis gadolinio kiekio audiniuose nustatymo metodas;
- kontrolinių gyvūnų, kuriems buvo leidžiamas fiziologinis tirpalas, organizme buvo nustatyta didelė gadolinio koncentracija, kuri kiekvieno gyvūno atveju labai skyrėsi. Autoriai negalėjo įtikinamai paaiškinti tokio reiškinio priežasčių. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad *McDonald et al. (2017)* nurodė labai nedidelį nusėdusio gadolinio kiekį. Tačiau jie aprašė TEM metodu nustatytus didelio elektronų tankio gumulus gyvūnų, kuriems buvo leidžiamas ProHance, audiniuose; iš pradžių manyta, kad tai gadolinio nuosėdos – tikriausiai dėl to, kad jos atrodė kaip gadolinio nuosėdos. Vis dėlto, atlikus išsamesnę analizę, gadolinio juose nenustatyta, todėl padaryta prielaida, kad gadolinio koncentracija audiniuose yra nedidelė, ir neiškelta klausimo, kas šios tankios struktūros galėtų būti. Be to, naudojant Gadovist, gadolinio kiekio galvos smegenyse standartinis nuokrypis buvo itin didelis. Šie pastebėjimai leidžia manyti, kad tam tikromis aplinkybėmis gadolinio kiekiui nustatyti naudojamas metodas gali būti nepatikimas.

Esant šiems neaiškumams, negalima padaryti išvadų dėl skirtingos ar panašios *McDonald et al.* tirtų įvairių kontrastinių medžiagų elgsenos.

PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad *McDonald et al.* tyrė dideles KMG dozes (20x2,5 mmol), o šis tyrimas yra palyginti nedidelės trukmės (pvz., bendros *Frenzel et al. (2017)* tirtos dozės buvo perpus mažesnės už tirtas *McDonald et al.* tyrime (10x2,5 mmol), o laikotarpis iki paskutinio audinių mėginio paėmimo *Frenzel et al. (2017)* tyrime buvo 24 dienos, o *McDonald et al. (2017)* tyrime – 7 dienos).

Taigi, PRAC laikėsi nuomonės, kad dėl *McDonald et al.* tyrimo nėra pagrindo keisti ankstesnių komiteto išvadų ir atkreipė dėmesį į tai, kad šiai nuomonei taip pat pritarė *ad hoc* ekspertų grupė, kurios posėdis įvyko birželio 19 d.

Be to, atliekant neklinikinius ir klinikinius tyrimus, masių spektrometrijos metodu buvo nustatyta nedidelė linijinės struktūros medžiagų su gadoliniu ir makrociklinės struktūros medžiagų koncentracija. Atliekant neklinikinius tyrimus (*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;* registruotojo atlikti nepaskelbti tyrimai), paprastai naudojant linijinės struktūros medžiagas koncentracija buvo maždaug 10 kartų didesnė.

Klinikinių *post mortem* tyrimų duomenys yra heterogeniški, todėl sunku palyginti šių medžiagų koncentracijas. Vis dėlto šiuos duomenis reikėtų vertinti atsižvelgiant į tai, kad atliekant neklinikinius tyrimus, nustatyta, jog panaudojus linijinės struktūros KMG, gadolinio koncentracija galvos smegenų audiniuose buvo didesnė, nei panaudojus makrociklinės struktūros KMG. Iš neklinikinių tyrimų duomenų taip pat matyti, kad, naudojant linijinės struktūros KMG, gadolinis gali būti atpalaiduojamas iš chelatinio ligando galvos smegenyse, o naudojant makrociklinės struktūros KMG, tokio potencialo nenustatyta (*Frenzel et al., 2017*).

Remiantis dabartinėmis žiniomis apie gadolinio nusėdimą galvos smegenyse, galvos smegenyse linijinės struktūros junginiai nustatomi didesniais kiekiais nei makrociklinės struktūros junginiai ir atrodo, kad jie kaupiasi ten tokia forma, dėl kurios jie negali pasišalinti iš galvos smegenų ankstyvame etape. Todėl linijinės struktūros junginiai visų pirma išlieka galvos smegenyse. Klinikiniais tyrimais nustatytą faktą (pvz., *Radbruch et al.*), kad makrociklinės struktūros medžiagos nesukelia signalo hiperintensyvumo T1 režimu, pakartotinai nustatė ir kitos grupės, todėl jį galima laikyti pagrįstu.

Taigi, PRAC nusprendė, kad nėra jokių naujų argumentų, kurie galėtų įtikinamai pakeisti komiteto ankstesnę nuomonę dėl gadolinio dechelacijos ir kartu nedidelio linijinės struktūros KMG kompleksų stabilumo, kuris turi itin didelę įtaką gadolinio pasiskirstymui audiniuose.

## Gd kaupimosi galvos smegenyse toksinis poveikis

KMG toksiškumas visų pirma siejamas su gadolinio atskilimu nuo chelatinių kompleksų. Manoma, kad toks atskilimas susijęs su įvairių rūšių KMG kompleksų stabilumo skirtumais (*Spencer et al., 1997*). Lantanidų grupės jonai, kaip antai gadolinis, gali jungtis prie  $\text{Ca}^{2+}$  prisijungiančių fermentų ir sutrikdyti kalcio kanalus dėl konkurencijos su  $\text{Ca}^{2+}$  ląstelių viduje vykstančių ir biocheminių procesų metu, dėl to gali pasireikšti nepalankus biologinis poveikis (*Sherry et al., 2009*).

Kalbant apie neklinikinius tyrimus, nustatyta, kad nechelatinis gadolinis gadolinio chlorido forma yra toksiškas ir jo toksinis poveikis, be kita ko, pasireiškia ląstelių nekroze, fibroze ir su mineralų nusėdimu susijusiais pakitimais (*Spencer et al., 1997; Rees et al., 1997*), o atlikus *in vitro* tyrimą su žiurkių neuronais, nustatyta, kad gadolinis sukelia citotoksinį poveikį, kurį lemia oksidaciniai pažeidimai (*Xia et al., 2011*).

Atsižvelgdamas į turimus stebimųjų tyrimų duomenis, kuriais lig šiol nepavyko patvirtinti su gadolinio kaupimosi galvos smegenyse susijusios rizikos, PRAC laikėsi nuomonės, kad:

- *Welk et al.* atliktas tyrimas (2016) yra nedidelės reikšmės ir išvada, kad šie rezultatai nerodo KMG naudojimo sąsajos su parkinsonizmo vystymusi, yra skubota. Vis dėlto šis tyrimas patvirtina, kad ištirti galimą neurologinį poveikį yra sudėtinga ir sunku;
- „Mayo Clinic“ atlikto senėjimo tyrimo (angl. *Mayo Clinic Study of Ageing*) (*McDonald et al., 2017*; šiuo metu rengiamas straipsnis) rezultatai yra nedidelės reikšmės dėl nedidelių imčių, palyginti trumpo tolesnio stebėjimo laikotarpio – atsižvelgiant į galimą ilgalaikį poveikį, neapartato numatytų vertinamųjų baigčių jautrumo siekiant nustatyti galimą nepageidaujamą poveikį, nepateiktos išsamios informacijos apie statistinius metodus ir jų robusiškumą; apskritai šių duomenų pernelyg mažai, kad būtų galima patvirtinti, jog naudoti KMG yra saugu.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau ir į teiginį, kad nėra klinikinių tyrimų duomenų, kurie patvirtintų nusėdusio gadolinio sukeltą neurotoksiškumą, PRAC nusprendė, kad nors klinikinės gadolinio užsilaikymo galvos smegenyse pasekmės šiuo metu nežinomos arba tebėra neaiškios, pranešimuose apie individualius atvejus neesanti arba pateikta negausi informacija negali būti vertinama kaip duomenys, patvirtinantys, kad toks toksinis poveikis nepasireiškia.

Dantytasis branduolys ir *globus pallidus* yra tos galvos smegenų sritys, kuriose gadolinio kaupimosi galvos smegenyse potencialas yra didžiausias. Šios galvos smegenų sritys dalyvauja kontroliuojant valingus ir nevalingus judesius; nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti tokiais reiškiniais kaip ataksija, tremoras ir kiti judėjimo sutrikimai. Nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti ne iš karto ir jis gali būti vos pastebimas; tai gali būti poveikis smulkiajai motorikai arba kognityvinės funkcijos sutrikimai, ypač jei pacientas jau serga tam tikra neurologine liga.

## Su konkrečiais organais susijusi Omniscan indikacija

Atsižvelgdamas į teiginį, susijusį su Omniscan širdies tyrimo indikacija, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad pagrindinis širdies perfuzijos vaizdinimo tikslas yra nustatyti miokardo išemiją pacientams, kuriems įtariama vainikinių arterijų liga arba kardiomiopatija. Perfuzijos vaizdinimas MRVT būdu paprastai atliekamas tiek ramybės būsenoje, tiek sukėlus farmakologinį stresą (pvz., adenozinu arba dipiridamoliu) ir tuo tikslu naudojamas dinaminio vaizdinimo metodas, kurį taikant vertinamas signalų intensyvumas miokarde suleidus kontrastinės medžiagos boliusą. Širdies magnetinis rezonansas, įskaitant paryškintą vaizdą perfuzijos metu ir vėlyvojoje stadijoje, suteikia atitinkamą informaciją apie gyvybingą audinį esant įvairiems širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams, kuri yra būtina siekiant ištirti ir gydyti šias ligas.

Dėl teiginio, kad gadodiamido (Omniscan) miokardo perfuzijos vaizdinimo indikacija yra išskirtinė, PRAC laikėsi nuomonės, kad viso kūno MRVT indikacija apima širdies vaizdinimą, įskaitant miokardo perfuzijos vaizdinimą.

Šios išvados atitinka ekspertų nuomonę, išreikštą *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu, t. y., kad atliekant širdies vaizdinimą, linijinės ir makrociklinės struktūros medžiagas galima naudoti pakaitomis ir kad nėra jokių nustatytų ar numanomų jų parankumo klinikinėje praktikoje skirtumų.

### **Su konkrečiomis populiacijomis susijusi Multihance indikacija**

Dėl Multihance naudojimo vaikų populiacijoje, atkreiptas dėmesys į tai, kad nors hepatoceliulinė karcinoma ir metastaziniai pakitimai yra dažnai nustatomi suaugusiųjų populiacijoje, vaikų kepenų ligos dažniau yra difuzinės, o ne židininės, o navikai šioje populiacijoje diagnozuojami retai. PRAC priėjo prie išvados, kad, remiantis turimais duomenimis, Multihance galima toliau naudoti vaikų populiacijoje vaizdinant kepenis vėlyvojoje stadijoje.

### **Didesnis Multihance relaksuojamumas**

Kalbant apie nurodytą didesnę Multihance relaksuojamumą, kuris lemia geresnį vaizdo paryškirimą ir diagnostinį veiksmingumą, palyginti su kitomis KMG, atkreiptas dėmesys į tai, kad didesnis relaksuojamumas, dėl kurio sustiprėja signalas ir paryškėja vaizdas, savaime nelemia diagnostinio veiksmingumo skirtumų. Todėl išvada, kad dviejų KMG diagnostinis veiksmingumas reikšmingai skiriasi ir tie skirtumai yra kliniškai svarbūs, reikia pagrįsti patikimais klinikinių tyrimų duomenimis, įskaitant duomenis, kurie patvirtintų geresnius klinikinius rezultatus ir pacientų gydymą, kurių šiuo metu nėra; poveikis diagnozavimui ir pacientų gydymui neįrodytas.

Iš tiesų PRAC apsvarstė dviejų individualių ir kryžminių Multihance 0,1 mmol/kg kūno svorio dozės ir dviejų aktyvių palyginamųjų preparatų (gadopentetato dimeglumino ir gadodiamido) 0,1 mmol/kg kūno svorio dozių palyginimų rezultatus, tiriant pacientus, kuriems buvo nustatyta arba įtarta galvos smegenų arba stuburo liga ir atliktas centrinės nervų sistemos (CNS) MRVT (MH-109, MH-130); komitetas priėjo prie išvados, kad atliekant šiuos tyrimus, naudojant dvi KMG MRVT būdu gauti vaizdai buvo lyginami akla, sudėjus vaizdus vieną šalia kito, ir kad jų rezultatai yra palankesni Multihance, nes naudojant šį preparatą gauti vaizdai buvo ryškesni, bet tai nelėmė diagnostikai reikalingos informacijos skirtumų ir neturėjo poveikio diagnozavimui, pacientų gydymui ir klinikiniams rezultatams. Visų pirma buvo nurodyta, kad tyrimų rezultatai tiesiogiai nepatvirtino įtakos pacientų gydymui.

Be to, dėl makrociklinės struktūros KMG (Dotarem, Prohance ir Gadovist) preparato charakteristikų santraukų, kuriose rekomenduojama, siekiant pagerinti vizualizacijos ir angiografijos kokybę, atliekant CNS vaizdinimą, bet ne viso kūno vaizdinimą, naudoti didesnę preparato dozę, PRAC laikėsi nuomonės, kad kliniškai svarbius diagnostinio veiksmingumo skirtumus tarp Multihance ir makrociklinės struktūros medžiagų reikia pagrįsti patikimais palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, o ne patvirtintų preparato charakteristikų santraukų, kurios gali turėtų tam tikrų trūkumų, palyginimu.

Dėl teiginio, kad naudojant Multihance kyla mažesnė nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizika, PRAC laikėsi nuomonės, kad neklinikinių tyrimų duomenys ir turimi klinikinių tyrimų duomenys nerodo jokių rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai (QT intervalo pailgėjimo), naudojant vėlyvosios stadijos kepenų vaizdinimui skirtas medžiagas, skirtumų.

### **Padidėjęs jautrumas**

Vertindamas galimus padidėjusio jautrumo reakcijų dažnio skirtumus, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tai yra žinomos nedažnos reakcijos, kurios pasireiškia naudojant visas KMG. Nepaisant to, kad KMG naudojamos visame pasaulyje, sunkios nepageidaujamos reakcijos yra retos ir iš jų dažniausiai

pasireiškia urtikarija. Mirties atvejai itin reti. Nors pacientams, kuriems praeityje pasireiškė alergija vaistams, gali kilti didesnė tokių reakcijų rizika, ji vis tiek yra labai nedidelė. Odos dūrio tyrimai gali padėti nustatyti kitą galimą naudoti kontrastinę medžiagą su gadoliniu. Taip pat gali būti taikoma premedikacija antihistaminais ir kortikosteroidais. Apskritai, bet kurioje radiologinių tyrimų praktikoje turėtų būti prieinami atitinkami vaistai, įranga ir turėtų būti darbuotojų, turinčių padidėjusio jautrumo reakcijų valdymo patirties.

Atsižvelgdamas į nurodytus turimų epidemiologinių tyrimų duomenų metaanalizių duomenimis pagrįstus padidėjusio jautrumo reakcijų skirtumus naudojant Omniscan ir kitas KMG, PRAC nusprendė, kad šie skirtumai pernelyg menki, kad turėtų įtakos naudos ir rizikos santykiui, ir kad siekiant patvirtinti statistinius padidėjusio jautrumo reakcijų dažnio skirtumus, reikėtų atlikti itin didelės apimties klinikinius tyrimus. *Ad hoc* ekspertų posėdyje dalyvavę ekspertai pritarė šioms nuomonėms.

## **NSF**

Kalbant apie NSF rizikos aptarimą, nors PRAC rėmėsi ankstesniu NSF rizikos vertinimu ir klasifikacija naudojant skirtingus KMG preparatus, PRAC laikėsi nuomonės, kad NSF rizika turi įtakos KMG saugumo charakteristikoms ir į ją atsižvelgiama darant išvadas dėl bendro šių preparatų saugumo charakteristikų ir atitinkamo poveikio jų naudos ir rizikos santykiui.

## **Nacionalinis vertinimas**

Kalbant apie nuorodą į ankstesnį vertinimą, kuris buvo atliktas nacionaliniu lygmeniu (II tipo variacija, siekiant išplėsti Multihance indikaciją, UK/H/0234/001-002/II/038), reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad paraiškos dėl variacijos vertinimo procedūros taikymo sritis skiriasi nuo 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros, tad šios dvi procedūros vykdomos remiantis skirtingais duomenų rinkiniais, todėl jų rezultatai pagrįstai gali skirtis. Be to, kadangi išvados dėl variacijos buvo pateiktos tuo pat metu, kai buvo vykdoma peržiūra PRAC, nuspręsta, kad išvados dėl variacijos neprieštarauja ES lygmeniu tuo metu vykdytos peržiūros rezultatams.

## **Klinikiniai tyrimai**

PRAC nepakeitė savo nuomonės, kad per tam tikrą pagrįstą laikotarpį neįmanoma atlikti klinikinių tyrimų, kuriais būtų galima visapusiškai ištirti galimą riziką, siejamą su gadolinio kaupimusi galvos smegenyse. Jeigu tokie tyrimai vis dėlto būtų atliekami, pacientams tokia rizika būtų keliamą tol, kol moksliniai tyrimai nebūtų užbaigti.

## **Rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojai pateikė kelis pasiūlymus dėl toliau nurodytų rizikos mažinimo priemonių, susijusių su KMG kaupimusi ir užsilaikymu pacientų, kuriems šių medžiagų suleidžiama atliekant diagnostines procedūras, galvos smegenyse:

- atnaujinti preparato charakteristikų santrauką, kad gydytojai žinotų apie šių medžiagų kaupimąsi galvos smegenyse ir kad būtų sumažintas jų poveikis, bei informuoti apie tokį atnaujinimą;
- preparato charakteristikų santraukoje pateiktą informaciją papildyti įrodymais pagrįstomis šviečiamosiomis programomis;
- išplėsti šių preparatų dozavimo galimybes, nurodant, kad tam tikrais tikslais ir klinikinėmis aplinkybėmis galima naudoti mažesnes dozes, kai vertinant technologinę pažangą, tai yra pagrįsta.

Visų pirma PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad kaupimasis galvos smegenyse yra būdinga intraveninių linijinės struktūros KMG savybė, todėl preparato charakteristikų santraukoje pateikus informaciją apie

šių preparatų kaupimąsi galvos smegenyse, su tokiu kaupimusi siejama galima rizika nesumažės. Šviečiamoji medžiaga taip pat neišspręstų šios problemos.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, kad neįmanoma apriboti intraveninių linijinės struktūros KMG naudojimo, numatant galimybę jas naudoti tik pagal tam tikras indikacijas arba tam tikrose pacientų grupėse, nes:

- šiuo metu neįmanoma nustatyti konkrečios pacientų grupės, kurioje šių medžiagų kaupimosi galvos smegenyse rizika būtų mažesnė. Taigi, galimos šių medžiagų kaupimosi galvos smegenyse ir užsilaikymo tam tikruose kūno audiniuose rizikos negalima sumažinti rekomendacijomis neleisti naudoti jų tam tikrose pacientų grupėse (pvz., vaikų, nėščiųjų, pacientų, turinčių inkstų veiklos sutrikimų, ir kitose grupėse), taip pat nenaudojant šių medžiagų, kai atliekamos tam tikros skenogramos arba tam tikromis klinikinėmis aplinkybėmis, įskaitant tuos atvejus, kai šiuos preparatus norima naudoti pakartotinai, arba numatant galimybę pakartotinai naudoti tik tam tikras medžiagas arba tik tam tikrų klasių preparatus. PRAC atkreipė dėmesį ir į tai, kad dėl NSF rizikos, priešingai, buvo galima nustatyti konkrečią pacientų grupę (pacientai, kuriems diagnozuotas inkstų nepakankamumas, ir pacientai perioperaciniu kepenų persodinimo operacijos laikotarpiu) ir atrodo, nenaudojant šių medžiagų tose populiacijose, NSF rizika sumažėjo.
- Be kita ko, manoma, kad šių priemonių praktinis taikymas klinikinėje praktikoje yra neįmanomas. Kasdienėje klinikinėje praktikoje praktiškai būtų sunku veiksmingai apriboti per visą paciento gyvenimą suleidžiamų KMG dozių skaičių. Klinikinėje praktikoje neįmanoma apriboti dozių skaičiaus, nes įrašuose apie ankstesnius KMG naudojimo atvejus gali būti pateikta nepakankamai informacijos apie naudotą kontrastinę medžiagą su gadoliniu. Be to, radiologo tvarkomoje paciento byloje gali būti pateikta neišsami informacija apie KMG naudojimo dažnumą ir laiką ir (arba) tokia informacija gali būti neprieinama radiologui arba bendrosios praktikos gydytojui, į kurį bus kreiptasi ateityje, nes pasikeitus gyvenamajai vietai ar dėl kitų priežasčių pacientas kelis kartus pakeitė radiologą ir (arba) bendrosios praktikos gydytoją.
- Apribojus linijinės struktūros KMG naudojimą, nežinant saugios galvos smegenyse ir kituose kūno audiniuose užsilaikimo decheluoto gadolinio koncentracijos slenkstinės ribos, likusiems pacientams vis tiek kiltų tam tikros žalos rizika. Be to, neįmanoma nustatyti laikotarpio, per kurį galimas nepageidaujamas poveikis turėtų pasireikšti.

Todėl, atsižvelgdamas į įrodymus, susijusius su gadolinio kaupimusi galvos smegenyse ir galimu žalingu poveikiu, į gadolinio kaupimąsi kituose audiniuose ir nustatytą susijusią riziką, taip pat atsižvelgiant į tai, kad mažiau suvaržančių rizikos mažinimo priemonių neįmanoma įgyvendinti arba jų nepakanka, kad gadolinio kaupimosi galvos smegenyse ir kituose audiniuose rizika sumažėtų iki priimtino lygio, PRAC laikėsi nuomonės, kad intraveninių linijinės struktūros KMG registracijos pažymėjimo galiojimo sustabdymas yra tinkamiausia priemonė su šiais preparatais susijusiai rizikai sumažinti.

### **Konsultacijos su ekspertais**

PRAC nusprendė, kad būtų pagrįsta surengti antrą *ad hoc* ekspertų grupės posėdį siekiant aptarti tam tikrus aspektus, kurie įtraukti į „Bracco“ ir „GE Healthcare“ pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis.

Apskritai ekspertai išreiškė skirtingas nuomones dėl rizikos mažinimo priemonių.

Viena ekspertų grupė (įskaitant pacientų atstovą) pritarė PRAC rekomendacijai (t. y. sustabdyti linijinės struktūros medžiagų, išskyrus Primovist ir į sąnarį leidžiamą Magnevist, registracijos pažymėjimų galiojimą) ir argumentams, kuriais ta rekomendacija pagrįsta, išskyrus pagal kepenų

vaizdinimo indikaciją naudojamo Multihance registracijos pažymėjimo galiojimo sustabdymą, nesant makrociklinės struktūros medžiagų, kurias būtų galima naudoti pagal šią indikaciją, ir nesant galimybės įsigyti Primovist vienoje valstybėje narėje. Taip pat buvo užsiminta apie tai, kad šiuo metu ekspertams iš esmės nekyla jokių abejonių dėl makrociklinės struktūros medžiagų naudojimo klinikinėje praktikoje, o šiuo metu sprendžiamas su visomis KMG siejamas rūpestį keliantis saugumo klausimas iškilo dėl linijinės struktūros KMG naudojimo klinikinėje praktikoje.

Kita ekspertų grupė pritarė nuomonei, kad makrociklinės struktūros medžiagos yra stabilesnės ir jas reikėtų naudoti kaip pirmos eilės kontrastines medžiagas. Vis dėlto jie nepritarė siūlymui sustabdyti linijinės struktūros medžiagų, kurioms kai kurie radiologai gali teikti pirmenybę dėl jų techninių charakteristikų tiriant tam tikras ligas (pvz., vaizdinant krūtis arba galvos smegenis), ypač tokias ligas, dėl kurių nereikia dažnai atlikti vaizdinimo procedūrų, arba kurias būtų galima naudoti kaip vadinamąsias antros eilės medžiagas, registracijos pažymėjimų galiojimą. Be to, vadovaujantis šia nuomone, būtų svarbu įgyvendinant šią strategiją taip pat geriau informuoti sveikatos priežiūros specialistus, ypač praktikuojančius gydytojus, kurie reikalauja atlikti vaizdinimo tyrimus, apie kontrastinių medžiagų pasirinkimą, atsižvelgiant į skirtingas ligas ir indikacijas, kad jie apskritai būtų geriau informuoti apie naudos ir rizikos santykio analizę.

Ekspertų grupėje taip pat buvo išsakyta tarpinė nuomonė, kad užuot sustabdžius linijinės struktūros medžiagų registracijos pažymėjimų galiojimą, makrociklinės struktūros medžiagas reikėtų naudoti kaip pirmos eilės kontrastines medžiagas (išskyrus tuos atvejus, kai tiriamos kepenis), nebent registruotojai pateiktų atitinkamų bandymų duomenų, kurie aiškiai parodytų, kad naudojant jų registruotas linijinės struktūros medžiagas, pacientų gydymo rezultatai yra geresni, nei naudojant makrociklinės struktūros medžiagas.

Dėl visų kontrastinių medžiagų su gadoliniu ekspertai pareiškė, kad turėtų būti vadovaujama bendraisiais ALARA (siekiu naudoti kuo mažesnę apšvitą, angl. *As Low As Reasonably Achievable*) principais ir, jei įmanoma, reikėtų kuo labiau sumažinti visų KMG poveikį, sumažinant jų dozę arba taikant kitus diagnostikos metodus.

Išsamios šio posėdžio išvados pateikiamos PRAC vertinimo protokolo 11 priede.

## **Galutinis naudos ir rizikos santykis**

### *Linijinės struktūros KMG*

Atsižvelgdamas į duomenis, patvirtinančius, kad KMG kaupiasi galvos smegenyse, į tai, kad linijinės struktūros junginiai daug didesniais kiekiais nei makrociklinės struktūros junginiai aptikti galvos smegenyse ir kad jie išlieka galvos smegenyse ilgesnį laiką, taip pat atsižvelgiant į neklinikinių tyrimų metu nustatytą gadolinio toksiškumą, rimtus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su galima neurologine žala, nusėdimu kituose audiniuose ir su tuo susijusia galima rizika, taip pat į nustatytą su linijinės struktūros KMG naudojimu siejamą riziką (įskaitant NSF ir su gadoliniu siejamą plokštelių susidarymo riziką), ir atsižvelgdamas į visas šių medžiagų saugumo charakteristikas, PRAC nepakeitė savo išvados, kad intraveninių linijinės struktūros medžiagų nauda siekiant paryškinti MR būdu gaunamus vaizdus nėra didesnė nei už žinomą, nei už galimą šių preparatų keliamą riziką.

PRAC taip pat apsvairstė dvi linijinės struktūros KMG, gadotekso rūgštį (Primovist) ir gadobeno rūgštį (Multihance). Šie preparatai absorbuojami kepenyse, todėl yra parankūs klinikinėje praktikoje vaizdinant menkai vaskuliarizuotus kepenų pakitimus (ypač vaizdinant juos vėlyvojoje stadijoje), kurių negalima tinkamai ištirti naudojant kepenyse neabsorbuojamas medžiagas, todėl jie suteikia galimybę ankstyvame etape diagnozuoti ligas, kurios gali kelti grėsmę gyvybei. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad gadobeno rūgštis ir gadotekso rūgštis nauda yra didesnė už jų keliamą riziką atliekant kepenų vaizdinimą vėlyvojoje stadijoje. Vis dėlto PRAC nusprendė, kad šių KMG parankumas klinikinėje



praktikoje yra svarbesnis už riziką, susijusią su gadolinio kaupimusi, tik atliekant kepenų vaizdinimą vėlyvojoje stadijoje, todėl PRAC rekomendavo apriboti gadobeno rūgšties indikaciją, numatant galimybę ją naudoti tik šiuo tikslu. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad gadotekso rūgštis naudojama tik pagal kepenų vaizdinimo indikaciją.

#### *Makrociklinės struktūros KMG*

Atsižvelgdamas į labai nedidelį gadolinio užsilaikymo audiniuose potencialą naudojant šias KMG, taip pat jų stabilumą ir nedidelę dechelacijos riziką, PRAC nepakeitė savo rekomendacijoje išdėstytos nuomonės, kad makrociklinės struktūros medžiagų nauda yra didesnė už jų keliamą riziką. PRAC rekomendavo apriboti šių medžiagų naudojimą, numatant galimybę naudoti tik mažiausią jų dozę, kurios pakanka vaizdui paryškinti diagnostikos tikslais, ir į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamą įspėjimą, siekiant sumažinti galimybę gadoliniui kauptis galvos smegenyse ir kituose organuose bei audiniuose.

#### *Į sąnarį leidžiami KMG preparatai*

PRAC taip pat nepakeitė savo išvadų, kad į sąnarį leidžiamos formos linijinės struktūros kontrastinės medžiagos su gadoliniu, Magnevist, nauda yra didesnė už jos keliamą riziką (tačiau turi būti pakeisti šio preparato informaciniai dokumentai), kadangi šis preparatas naudojamas labai nedidelėmis dozėmis ir kelia nedidelę gadolinio kaupimosi audiniuose riziką.

## Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- stabilumo duomenys, taip pat *in vitro* ir neklinikiniai tyrimai patvirtina, kad linijinės struktūros kontrastinės medžiagos su gadoliniu (KMG) iš ligando molekulių atpalaiduoja daugiau gadolinio, nei makrociklinės struktūros medžiagos;
- buvo išmatuota galvos smegenyse susikaupusio gadolinio koncentracija, tiek netiesiogiai – atliekant tyrimus, kuriais nustatytas signalų intensyvumo padidėjimas, tiek tiesiogiai – atliekant tyrimus, kuriais išmatuota gadolinio koncentracija naudojant masių spektrometrijos metodus, įskaitant metodus, kurie suteikia galimybę nustatyti gadolinio buvimo galvos smegenyse vietą (LA-ICP-MS) ir atskirti gadolinio rūšis (GPC-MS);
- remiantis neklinikinių tyrimų duomenimis, tiek linijinės, tiek makrociklinės struktūros medžiagos gali pasklisti į galvos smegenis. Tačiau linijinės struktūros medžiagos užsilaiko ir išlieka galvos smegenyse iki vieno metų arba ilgiau. Naudojant makrociklinės struktūros medžiagas, gadolinio koncentracija galvos smegenyse padidėja tik laikinai ir jis pasišalina ankstyvame etape.
- nors nepageidaujamų neurologinių reiškinių, kaip antai kognityvinės funkcijos ar judėjimo sutrikimų, kuriuos būtų sukėlus gadolinio kaupimasis galvos smegenyse, dar nenustatyta, ilgalaikių saugumo duomenų yra nedaug. Atsižvelgiant į duomenis, kurie patvirtina linijinės struktūros medžiagų dechelaciją *in vivo*, ir į žinomą nechelatinio gadolinio toksinį poveikį, žalingas poveikis ir galima sąveika su ligų procesais yra įmanomi. Toksinis poveikis nustatytas kituose audiniuose, kuriuose jis kaupiasi (įskaitant NSF, odos plokšteles), taip pat įvertinus neklinikinių tyrimų duomenis;
- atliekant neklinikinius ir klininius tyrimus, nustatyta, kad gadolinis taip pat kaupiasi įvairiuose kituose audiniuose, įskaitant kepenis, inkstus, raumenis, odą ir kaulus. Duomenys patikimai leidžia manyti, kad gadolinio atpalaidavimo iš ligando potencialas susijęs su jo užsilaikymo šiuose audiniuose ir organuose lygiu;
- linijinės struktūros KMG susijusios su reikšminga NSF rizika, nors, remiantis spontaniais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą, šiuo metu taikomos rizikos mažinimo priemonės yra veiksmingos;
- be NSF, taip pat esama įrodymų, kad, naudojant linijinės struktūros KMG, pasireiškia ir kitoks žalingas poveikis, visų pirma susidaro su gadoliniu siejamos odos plokštelės;
- laikomasi nuomonės, kad per tam tikrą pagrįstą laikotarpį neįmanoma atlikti klinikinių tyrimų – nei stebimųjų, nei intervencinių tyrimų – kuriais būtų galima visapusiškai ištirti rimtus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su galimu neurologiniu poveikiu. Tokią išvadą lemia galimų svarbių rezultatų įvairovė, reikalavimas ilgą laiką stebėti pacientus po tyrimo ir pacientų, kuriems atliekamas MRVT, populiacijos heterogeniškumas;
- PRAC apsvairstė galimas rizikos mažinimo priemones. Tačiau, kadangi nepavyko nustatyti konkrečios pacientų grupės, kurioje gadolinio kaupimosi galvos smegenyse rizika būtų mažesnė arba būtų nustatyta saugi galvos smegenyse užsilaikančio gadolinio koncentracijos slenkstinė riba, nuspręsta, kad linijinės struktūros KMG naudojimo apribojimas, numatant galimybę jas naudoti pagal tam tikras indikacijas arba tam tikrose pacientų grupėse, yra netinkama rizikos mažinimo priemonė. PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad, siekiant veiksmingai apriboti per visą paciento gyvenimą suleidžiamų KMG dozių skaičių, išskiltų tam tikrų praktinių sunkumų;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad rizika, susijusi su linijinės struktūros intraveninėmis KMG gadobeno rūgštimi (ją naudojant pagal visas indikacijas, išskyrus kepenų vaizdinimą), gadodiamidu,

gadopenteto rūgštimi ir gadoversetamidu – atsižvelgiant į visas saugumo charakteristikas, įskaitant papildomą galimą kaupimosi galvos smegenyse ir kituose audiniuose žalą, – yra didesnė už jų naudą;

- PRAC atsižvelgė į tai, kad linijinės struktūros intraveninės medžiagos, Multihance (gadobeno rūgštis) ir Primovist (gadotekso rūgštis), absorbuojamos kepenyse, todėl yra parankios klinikinėje praktikoje vaizdinant menkai vaskuliarizuotus kepenų pakitimus (ypač vaizdinant juos vėlyvojoje stadijoje), kurių negalima tinkamai ištirti naudojant kepenyse neabsorbuojamas medžiagas, todėl suteikia galimybę ankstyvame etape diagnozuoti ligas, kurios gali kelti grėsmę gyvybei. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad gadobeno rūgšties ir gadotekso rūgšties nauda yra didesnė už su šiais preparatais susijusią riziką atliekant kepenų vaizdinimą;
- dėl į sąnarį leidžiamo Magnevist (gadopenteto rūgšties), atsižvelgdamas į nedidelę dozę, nedidelę tikimybę, kad pacientams bus pakartotinai leidžiamas šis preparatas, ir nesant kaupimosi galvos smegenyse įrodymų, PRAC nusprendė, kad šio preparato nauda yra didesnė už jo keliamą riziką.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad:

pagal kepenų vaizdinimo indikaciją naudojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra intraveninio gadobutolio, gadotero rūgšties, gadoteridolio, gadokseto rūgšties, intraveninės gadobeno rūgšties, taip pat į sąnarį leidžiamos gadotero rūgšties ir į sąnarį leidžiamos gadopenteto rūgšties, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta:

- pakeistos į sąnarį leidžiamos linijinės struktūros medžiagos gadopenteto rūgšties (Magnevist), taip pat į intraveninių linijinės struktūros medžiagų gadotekso rūgšties (Primovist) ir gadobeno rūgšties (Multihance) registracijos pažymėjimo sąlygos ir padaryti preparato charakteristikų santraukos 4.1, 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrių pakeitimai, įskaitant indikacijų išbraukimą;
- pakeistos makrociklinės struktūros medžiagų (gadoteridolio (Prohance), gadobutolio (Gadovist), gadotero rūgšties (Dotarem ir Artirem)) registracijos pažymėjimo sąlygos ir padaryti preparato charakteristikų santraukos 4.1 ir 4.2 skyrių pakeitimai.

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra intraveninės gadobeno rūgšties (pagal visas kitas indikacijas, išskyrus kepenų vaizdinimą), gadodiamido, gadopenteto rūgšties (intraveninės) ir gadoversetamido, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas, todėl šių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas.

PRAC rekomendavo, kad, siekdami atnaujinti sustabdytą registracijos pažymėjimų galiojimą, registruotojai pateiktų duomenis, patvirtinančius:

- kliniškai reikšmingą naudą, kuri šiuo metu nėra patvirtinta nustatytoje populiacijoje arba naudojant minėtus preparatus pagal nustatytą indikaciją ir kuri būtų didesnė už su preparatu siejamą riziką,
- arba kad nevyksta reikšminga preparato (galbūt modifikuoto arba ne) dechelacija ir dėl to audiniuose, įskaitant žmonių galvos smegenis, gadolinis neužsilaiko.

## CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

### ***Išsamus CMD(h) nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas***

Apsvarstęs PRAC rekomendaciją, CHMP laikosi nuomonės, kad būtina patikslinti toliau nurodytus PRAC išdėstyto pagrindo ir pateiktos rekomendacijos aspektus.

Dėl teiginio apie makrociklinės struktūros medžiagų pasišalinimą ankstyvame etape („naudojant makrociklinės struktūros medžiagas, gadolinio koncentracija galvos smegenyse padidėja tik laikinai ir jis pasišalina ankstyvame etape“), CHMP laikėsi nuomonės, kad pakanka pateikti informaciją apie tai, kad ilgesnį laiką matuojant galvos smegenyse susikaupusio gadolinio kiekį, ilgainiui buvo nustatyta gadolinio kaupimosi skirtumų tarp linijinės ir makrociklinės struktūros medžiagų. Todėl šis teiginys išbraukiamas.

Toliau CHMP apsvarstė teiginį, kuriuo aptariama galima žala, siejama su gadolinio kaupimusi galvos smegenyse: „*Nors nepageidaujamų neurologinių reiškinių, kaip antai kognityvinės funkcijos ar judėjimo sutrikimų, kuriuos būtų sukėlus gadolinio kaupimasis galvos smegenyse, nenustatyta, ilgalaikių saugumo duomenų yra nedaug. Atsižvelgiant į duomenis, kuriais patvirtinta linijinės struktūros medžiagų dechelacija in vivo, ir į remiantis neklinikinių tyrimų duomenimis žinomą nechelatinio gadolinio toksinį poveikį, žalingas poveikis ir galima sąveika su ligų procesais yra įmanomi.*“ Atsižvelgdamas į tai, kad šios medžiagos plačiai naudojamos, o klinikinių ir neklinikinių tyrimų metu nenustatyta nepageidaujamo gadolinio kaupimosi galvos smegenyse poveikio, CHMP laikėsi nuomonės, kad toks žalingas poveikis ir galima sąveika su ligų procesais yra „galimi“, o ne „tikėtini“, nes pastarasis terminas leistų manyti, kad žalos galimybė yra didesnė; šiuo tikslu taip pat išbrauktas žodis „dar“.

Argumentas, susijęs su odos plokštelėmis („*be NSF, taip pat esama įrodymų, kad, naudojant linijinės struktūros KMG, pasireiškia ir kitoks žalingas poveikis, visų pirma susidaro su gadoliniu siejamos odos plokštelės*“), yra pagrįstas nedideliu atvejų skaičiumi, todėl CHMP nusprendė, kad jis neaktualus kaip pagrindas sustabdyti kai kurių intraveninių linijinės struktūros KMG registracijos pažymėjimų galiojimą.

Atsižvelgdamas į sustabdyto registracijos pažymėjimo galiojimo atnaujinimo sąlygą, registruotojas privalo pateikti duomenis, patvirtinančius, „*kad nevyksta reikšminga preparato (galbūt modifikuoto arba ne) dechelacija ir dėl to audiniuose, įskaitant žmonių galvos smegenis, gadolinis neužsilaiko*“; CHMP iš esmės pritarė šiam pasiūlymui, tačiau nusprendė, jog būtina paaiškinti šią sąlygą, kad būtų išvengta nesusipratimų. Todėl šioje sąlygoje turėtų nelikti formuluotės „įskaitant žmonių galvos smegenis“.

Taip pat CHMP pasinaudojo galimybe paaiškinti, kad mokslinių išvadų neklinikinių tyrimų skyriuje pirmiau aptartas nechelatinio gadolinio toksinis poveikis naudojant KMG pasireiškė odai ir kitiems audiniams (sukėlė NSF ir odos plokštelių susidarymą) ir jis laikomas susijusiu su iš chelato atpalaiduotu gadoliniu. Be to, CHMP atkreipė dėmesį tai, kad PRAC vertinimo protokole įgyvendinti ne visi Multihance (gadobeno rūgšties) pakuotės lapelio pakeitimai; teisinga formuluotė pateikta šios nuomonės priede.

## Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- stabilumo duomenys, taip pat *in vitro* ir neklinikiniai tyrimai patvirtina, kad linijinės struktūros kontrastinės medžiagos su gadoliniu (KMG) iš ligando molekulių atpalaiduoja daugiau gadolinio, nei makrociklinės struktūros medžiagos;
- buvo išmatuota galvos smegenyse susikaupusio gadolinio koncentracija, tiek netiesiogiai – atliekant tyrimus, kuriais nustatytas signalų intensyvumo padidėjimas, tiek tiesiogiai – atliekant tyrimus, kuriais išmatuota gadolinio koncentracija naudojant masių spektrometrijos metodus, įskaitant metodus, kurie suteikia galimybę nustatyti gadolinio buvimo galvos smegenyse vietą (LA-ICP-MS) ir atskirti gadolinio rūšis (GPC-MS);
- remiantis neklinikiniais ir klinikiniais tyrimų duomenimis, tiek linijinės, tiek makrociklinės struktūros medžiagos gali pasklisti į galvos smegenis. Tačiau, panaudojus linijinės struktūros medžiagas, gadolinis išmatuojamais kiekiais ilgiau užsilaiko organizme ir išlieka jame iki vieno metų arba ilgiau;
- nors nepageidaujamų neurologinių reiškinių, kaip antai kognityvinės funkcijos ar judėjimo sutrikimų, kuriuos būtų sukėlęs gadolinio kaupimasis galvos smegenyse, nenustatyta, ilgalaikių saugumo duomenų yra nedaug. Atsižvelgiant į duomenis, kuriais patvirtinta linijinės struktūros medžiagų dechelacija *in vivo*, ir į remiantis neklinikiniais tyrimų duomenimis žinomą nechelatinio gadolinio toksinį poveikį, žalingas poveikis ir galima sąveika su ligų procesais yra įmanomi;
- atliekant neklinikinius ir kliniskus tyrimus, nustatyta, kad gadolinis taip pat kaupiasi įvairiuose kituose audiniuose, įskaitant kepenis, inkstus, raumenis, odą ir kaulus. Duomenys patikimai leidžia manyti, kad gadolinio atpalaidavimo iš ligando potencialas susijęs su jo užsilaikymo šiuose audiniuose ir organuose lygiu;
- linijinės struktūros KMG susijusios su reikšminga NSF rizika, nors, remiantis spontaniais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą, šiuo metu taikomos rizikos mažinimo priemonės yra veiksmingos;
- laikomasi nuomonės, kad per tam tikrą pagrįstą laikotarpį neįmanoma atlikti klinikinį tyrimų – nei stebimųjų, nei intervencinių tyrimų – kuriais būtų galima visapusiškai iširti rimtus rūpestį keliančius klausimus, susijusius su galimu neurologiniu poveikiu. Tokia išvada lemia galimų svarbių rezultatų įvairovė, reikalavimas ilgą laiką stebėti pacientus po tyrimo ir pacientų, kuriems atliekamas MRVT, populiacijos heterogeniškumas;
- CHMP apsvairstė galimas rizikos mažinimo priemones. Tačiau, kadangi nepavyko nustatyti konkrečios pacientų grupės, kurioje gadolinio kaupimosi galvos smegenyse rizika būtų mažesnė arba būtų nustatyta saugi galvos smegenyse užsilaikančio gadolinio koncentracijos slenkstinė riba, nuspręsta, kad linijinės struktūros KMG naudojimo apribojimas, numatant galimybę jas naudoti pagal tam tikras indikacijas arba tam tikrose pacientų grupėse, yra netinkama rizikos mažinimo priemonė. CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad, siekiant veiksmingai apriboti per visą paciento gyvenimą suleidžiamų KMG dozių skaičių, išskilti tam tikrų praktinių sunkumų;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad rizika, susijusi su linijinės struktūros intraveninėmis KMG gadobeno rūgštimi (ją naudojant pagal visas indikacijas, išskyrus kepenų vaizdinimą), gadodiamidu, gadopenteto rūgštimi ir gadoversetamidu – atsižvelgiant į visas saugumo charakteristikas, įskaitant papildomą galimą kaupimosi galvos smegenyse ir kituose audiniuose žalą, – yra didesnė už jų naudą;
- CHMP atsižvelgė į tai, kad linijinės struktūros intraveninės medžiagos, Multihance (gadobeno rūgštis) ir Primovist (gadotekso rūgštis), absorbuojamos kepenyse, todėl yra parankios klinikinėje

praktikoje vaizdinant menkai vaskuliarizuotus kepenų pakitimus (ypač vaizdinant juos vėlyvojoje stadijoje), kurių negalima tinkamai iširti naudojant kepenyse neabsorbuojamas medžiagas, todėl suteikia galimybę ankstyvame etape diagnozuoti ligas, kurios gali kelti grėsmę gyvybei. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad gadobeno rūgšties ir gadotekso rūgšties nauda yra didesnė už su šiais preparatais susijusią riziką atliekant kepenų vaizdinimą;

- dėl į sąnarį leidžiamo Magnevist (gadopenteto rūgšties), atsižvelgdamas į nedidelę dozę, nedidelę tikimybę, kad pacientams bus pakartotinai leidžiamas šis preparatas, ir nesant kaupimosi galvos smegenyse įrodymų, CHMP nusprendė, kad šio preparato nauda yra didesnė už jo keliamą riziką.

## Bendroji išvada

Dėl minėtų priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad pagal kepenų vaizdinimo indikaciją naudojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra intraveninio gadobutolio, gadotero rūgšties, gadoteridolio, gadokseto rūgšties, intraveninės gadobeno rūgšties, taip pat į sąnarį leidžiamos gadotero rūgšties ir į sąnarį leidžiamos gadopenteto rūgšties, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti pagal kepenų vaizdinimo indikaciją naudojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra intraveninio gadobutolio, gadotero rūgšties, gadoteridolio, gadokseto rūgšties, intraveninės gadobeno rūgšties, taip pat į sąnarį leidžiamos gadotero rūgšties ir į sąnarį leidžiamos gadopenteto rūgšties, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Be to, CHMP laikosi nuomonės, kad intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadodiamido, gadopenteto rūgšties ir gadoversetamido, naudos ir rizikos santykis nebėra palankus.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja sustabdyti intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadodiamido, gadopenteto rūgšties ir gadoversetamido, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Kad sustabdytas intraveninių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra gadodiamido, gadopenteto rūgšties ir gadoversetamido, registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas (-ai) privalo pateikti duomenis, patvirtinančius:

- kliniškai reikšmingą naudą, kuri šiuo metu nėra patvirtinta nustatytoje populiacijoje arba naudojant minėtus preparatus pagal nustatytą indikaciją ir kuri būtų didesnė už su preparatu siejamą riziką,
- arba kad nevyksta reikšminga preparato (galbūt modifikuoto arba ne) dechelacija ir dėl to audiniuose neužsilaiko gadolinis.

Be to, CHMP sutarė, kad registruotojai turėtų sveikatos priežiūros specialistams nusiųsti atitinkamą pranešimą bendro tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) forma.