

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC li giet adottata fis-6 ta' Lulju 2017.

### **Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC**

#### **Sfond**

Aġenti ta' kuntrast li fihom gadolinium (GdCAs, gadolinium containing contrast agents) huma kumplessi ta' gadolinium (III) paramanjetiku b'tipi differenti ta' kelaturi organiċi. Dawn jintużaw għal titjib ta' kuntrast f'immagini b'reżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging) u f'angjografija b'reżonanza manjetika (MRA, magnetic resonance imaging). Il-GdCAs jista' jiġu differenzjati mill-istruttura tagħhom: lineari (gadodiamide, gadopentetic acid, gadobenic acid, gadoxetic acid, gadoversetamide) jew makroċiklika (gadoteridol, gadobutrol, gadoteric acid), u miċ-ċarġ globali fuq il-kumpless iffurmat (jonika jew mhux jonika).

F'referenza preċedenti skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2010/83/KE ffinalizzata fl-2010, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) ikkonkluda li l-użu tal-GdCAs kien assoċjat mar-riskju ta' fibrozi sistemika nefroġenika (NSF, nephrogenic systemic fibrosis), sindrome serju u ta' periklu għall-ħajja li jinvolvi fibrozi tal-ġilda, tal-ġogi u tal-organi interni f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Is-CHMP ikkonkluda li r-riskju ta' NSF huwa differenti għall-aġenti ta' kuntrast differenti li fihom gadolinium, li jwassal għall-kategorizzazzjoni tal-GdCAs fi tliet gruppi ta' riskju għal NSF (riskju għoli, riskju medju u riskju baxx).

Sa mill-finalizzazzjoni tar-referenza, ġew ippubblikati diversi studji fuq l-annimali u fuq il-bnedmin li wrew akkumulazzjoni ta' gadolinium wara l-għoti tal-GdCAs f'tessuti bħall-fwied, il-kliewi, il-muskolu, il-ġilda u l-għadam. Barra minn hekk, pubblikazzjonijiet riċenti wrew li gadolinium jakkumula wkoll fil-moħħ.

F'Jannar 2016, fil-qafas ta' proċedura tal-PSUSA, il-PRAC irrieżamina l-letteratura u d-data kollha disponibbli relatati mal-akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ u rakkomanda t-tneħħija tad-dikjarazzjonijiet mill-informazzjoni dwar il-prodott tal-GdCAs kollha li l-prodotti ma jaqbzux il-barriera bejn id-demm u l-moħħ intatta. L-MAHs intalbu wkoll jaġġornaw l-ispeċifikazzjonijiet dwar is-sigurtà fil-Pjanijiet ta' Ġestjoni tar-Riskji għal dawn il-prodotti sabiex jirriflettu dawn is-sejbiet. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra li l-għarfien dwar l-akkumulazzjoni fil-moħħ u l-konsegwenzi kliniċi tagħha kienu jeħtieġu li jiġu aktar investigati fil-qafas xieraq, b'hekk ikunu jeħtieġu rieżami f'livell tal-UE.

Fid-9 ta' Marzu 2016, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tad-data dwar il-farmakoviġilanza u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom gadolinium u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC ikkunsidra d-data disponibbli kollha relatata mas-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom gadodiamide, gadopentetic acid, gadobenic acid, gadoxetic acid, gadoteridol, gadobutrol, gadoteric acid u gadoversetamide fil-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE.

#### **Benefiċċji**

Il-benefiċċju tal-GdCAs intwera abbażi tal-kapaċità tagħhom biex itejbu l-kwalità tal-immagini għall-MRIs meta mqabbla ma' skens tal-MRI mhux imtejba billi jappoġġjaw il-prestazzjoni dijanjostika ta'

skens bħal dawn fl-identifikazzjoni tal-marda, fil-pronjoži u fl-immaniġġjar tal-pazjent sabiex jinkiseb riżultat kliniku partikulari. Dan it-titjib fil-kuntrast intwera li huwa importanti għall-viżwalizzazzjoni tal-anatomija, tal-fizjoloġija u tal-funzjonalità ta' bosta partijiet tal-ġisem u tal-organi interni bħala parti minn ħidma dijanjostika li tinvestigata medda wiesgħa ta' mard inkluż il-kanċer, mard infjammatorju u kondizzjonijiet deġenerattivi.

L-indikazzjonijiet approvati għall-GdCAs huma ġenerali u relatati mal-iskenjar/immaġni tal-ġisem kollu, li jinkludi l-organi kollha, bl-eċċezzjoni ta' GdCAs b'indikazzjonijiet fil-mira relatati mal-proprjetajiet fiżikokimiċi speċifiċi li jippermettu t-titjib ta' karatteristiċi speċifiċi.

Għall-immaġni tal-fwied, xi GdCAs jippermettu l-possibbiltà ta' immaġni ta' fażi mdewma. Tabilhaqq hemm żewġ fażijiet ta' titjib tal-MRI tal-fwied bil-GdCAs:

- il-faži dinamika, li għaliha l-GdCAs awtorizzati kollha jistgħu jipprovdu titjib tal-immaġni tal-fwied,
- il-faži mdewma li tiddependi mill-assorbiment selettiv ta' GdCA minn epatoċitajiet li jiffunzjonaw, li tirriżulta f'titjib u f'viżwalizzazzjoni tal-parenkima tal-fwied normali waqt li ttejjeb id-delineazzjoni u l-identifikazzjoni ta' leżjonijiet bħal ċisti u karċinomi epatoċellulari.

Żewġ GdCAs lineari, gadoxetic acid u gadobenic acid, intwerew li għandhom assorbiment minn epatoċitajiet u li huma l-uniċi aġenti speċifiċi għall-fwied li jistgħu jipprovdu kemm l-immaġni dinamika kif ukoll dik ta' faži mdewma. Dan huwa benefiċċju klinikament relevanti peress li dawn jippermettu t-titjib ta' immaġni tal-fwied ta' faži dinamika għal leżjonijiet tal-fwied vaskularizzati ħafna u wkoll l-identifikazzjoni ta' leżjonijiet li huma viżibbli biss fil-faži mdewma.

Gadoxetic acid għandu assorbiment mill-fwied sostanzjali, jingħata f'doża baxxa (0.025 mmol/kg tal-piż tal-ġisem) u għandu ħin qasir għal skenjar ta' faži mdewma (20 minuta). Dan wera utilità klinika fl-immaġni tal-fwied. Għalhekk, huwa kkunsidrat li gadoxetic acid għandu benefiċċju addizzjonali għall-immaniġġjar tal-pazjent b'esponiment għal gadolinium li jiġi mminimizzat mid-doża baxxa li tingħata, l-assorbiment mill-fwied sinifikanti ħafna u l-ħin qasir għall-iskenjar ta' faži mdewma.

Gadobenic acid wera wkoll li għandu utilità klinika fil-fwied u jkollu assorbiment mill-fwied iżda għal limitu inqas, jeftieġ doża għolja (0.05 mmol/kg piż tal-ġisem), u żmien twil għall-bidu tal-immaġni ta' faži mdewma (40 minuta).

Barra minn hekk, żewġ prodotti GdCA, gadopentetic acid u gadoteric acid, huma awtorizzati bħala formulazzjonijiet għal għoti intraartikulari għal artrografija b'reżonanza manjetika u jistgħu jtejjbu leżjonijiet speċifiċi. Dawn jingħataw f'koncentrazzjonijiet baxxi, madwar 200 darba aktar baxxi mill-prodotti GdCA għal użu għal ġol-vini, u l-potenzjal sabiex il-pazjenti jirċievu numri kbar ta' esponimenti repetuti huwa inqas għall-indikazzjoni tal-artrografija MR milli għall-indikazzjonijiet għall-prodott għal ġol-vini.

## **Riskji**

### ***Data mhux klinika***

### **Tossiċità ta' gadolinium mhux kelatat**

Fi studji mhux kliniċi, gadolinium mhux kelatat intwera li huwa tossiku, b'effetti li jinkludu nekrozi ċellulari, fibroži u leżjonijiet relatati mad-depożitu tal-minerali. Studju in vitro fin-newroni tal-firien irrappurtaw ċitotossiċità indotta minn gadolinium permezz ta' ħsara ossidattiva. Barra minn hekk, ġew osservati toossiċitajiet b'GdCAs f'organi oħra, bħall-kliewi (li wasslu għal NSF) u l-ġilda (li wasslu għal plakek tal-ġilda), li ġew ikkunsidrati li huma relatati ma' Gadolinium rilaxxat mill-kelatat.

## Depożitu ta' gadolinium fil-moħħ

Bħalissa hemm ammont kumulattiv ta' evidenza fil-letteratura li gadolinium jiġi depożitat fil-moħħ. Hemm diversi pubblikazzjonijiet fil-mudelli tal-firien li wrew titjib fis-sinjali ppeżat b'T1 fin-nuklei ċerebellari fondi (DCN, deep cerebellar nuclei) – l-ekwivalenti għan-nukleu dentat (DN, dentate nucleus) fil-bnedmin- wara l-għoti tal-aġenti lineari. Titjib wara gadobenate dimeglumine (Multihance) jew gadopentetate dimeglumine (Magnevist) deher b'mod aktar progressiv meta mqabbel ma' gadodiamide. L-ebda titjib bħal dan ma ġie osservat b'gadoterate meglumine (Dotarem).

Aktar studji ppruvaw jikkarakterizzaw u jikkwantifikaw l-ammont ta' depożitu ta' gadolinium fil-moħħ. Fi studji fuq il-firien, Gd residwali li nstab fil-moħħ tal-firien wara għoti repetut ta' GdCAs lineari kien preżenti f'tal-inqas 3 forom distinti - molekuli żgħar solubbli, preżubbilment GdCA intatt, makromolekuli solubbli u sal-akbar limitu forma insolubbli. Il-frazzjonijiet solubbli tal-moħħ mill-animali li kienu qed jirċievu aġenti lineari li fihom proporzjon ta' makromolekuli; makromolekuli marbutin ma' gadolinium ma ġewx identifikati fil-moħħ tal-animali li rċievu aġenti makroċikliċi. L-ogħla ammont ta' gadolinium rkuprat mit-tessut tal-moħħ tal-firien instab li kien b'gadodiamide, segwit minn gadobenate u gadopentetate.

Studju fuq il-firien ukoll ikkonferma s-sejba li l-livell dipendenti fuq id-doża ta' Gd fil-moħħ għal aġenti lineari aktarx kien relatat ma' doża kumulattiva aktar milli regimien ta' doża waħda kbira jew ta' doża żgħira repetuta.

Data minn studji mhux kliniċi ta' mikroskopija tal-elettroni (EM, electron microscopy) tat-tessut tal-moħħ ukoll ipprovdiet evidenza ta' depożiti ta' Gd mimlija elettroni filamentużi fir-regjuni fejn ġiet osservata intensità eċċessiva ta' T1 wara dożaġġ b'gadodiamide.

Evidenza mhux klinika wkoll turi potenzjal għal rilaxx ta' gadolinium mil-ligand kelanti fil-moħħ b'GdCAs lineari; il-potenzjal għal rilaxx mil-ligand kelanti ma jidherx b'GdCAs makroċikliċi. Gadolinium marbut ma' makromolekuli mistenni li jkollu rilassività ogħla u jkun kapaċi jiġġenera sinjal ippeżat b'T1 f'konċentrazzjoni baxxa.

Il-forom molekulari preċiżi tal-Gd marbut mal-makromolekuli solubbli mhumiex magħrufa iżda huwa plawżibbli li l-makromolekuli huma marbutin ma' jon  $Gd^{3+}$  dekelanti.

Il-potenzjal miżjud sabiex jiġi rilaxxat gadolinium fil-moħħ huwa mistenni bl-aġenti lineari, li għandhom stabbiltà kinetika u termodinamika aktar baxxa u għalhekk huma aktar suxxettibbli li jirrilaxxaw gadolinium fl-ambjent tat-tessut. Huwa raġjonevoli li wieħed jissoponi li gadolinium jista' jiddekala minn GdCAs lineari u jeħel ma' makromolekuli fl-imħuħ tal-bniedem b'mod simili kif ġie osservat fl-imħuħ tal-animali gerriema.

## Durata taż-żamma ta' gadolinium fil-moħħ

Għall-aġenti lineari evalwati fi studji mhux kliniċi, l-intensità tas-sinjal T1 fid-DCN intweriet li kienet persistenti għal tal-inqas sena mingħajr ebda tnaqqis fl-intensità. Studji tat-tossicità repetuti għal gadodiamide wrew li l-livelli l-aktar baxxi assoluti ta' gadolinium fil-moħħ ġew osservati ġimgħa wara d-dożaġġ. Il-livelli baqgħu baxxi wara 20 ġimgħa u ma ġie osservat l-ebda tnaqqis ieħor f'ġimgħa 50, li jissuggerixxi li jista' jkun hemm żamma ta' gadolinium fil-moħħ fit-tul mingħajr ebda evidenza ta' tneħħija sa sena. Il-preżenza ta' Gd fil-moħħ wara l-aħħar għoti ta' aġenti lineari oħra, gadopentetic acid u gadobenidic acid ukoll baqgħet fl-istess livell wara l-istess perjodu.

B'aġenti makroċikliċi, ġiet osservata biss zieda tranzitorja fl-intensità tas-sinjal T1 u fil-konċentrazzjoni ta' gadolinium (imkejja b'ICP-MS<sup>1</sup>, b'hekk ma ssirx distinzjoni tal-forma molekulari ta' Gd). Studju

<sup>1</sup> ICP-MS: Spettrometrija tal-massa bi plazma akkoppjata induttivament

ieħor wera li wara sena, il-livelli ta' Gd fil-moħħ wara għoti ta' gadoteric acid, aġent makroċikliku, ikunu aktar minn 30 darba aktar baxxi meta mqabbla ma' gadodiamide (lineari).

Studju ieħor wera li l-għoti tal-GdCAs lineari gadodiamide u gadobenid acid direttament fil-fluwidu ċerebrospinali (FĊS) irriżulta f'intensità tas-sinjal miżjuda fid-DCN fil-firien sa 5 ġimgħat wara l-għoti. L-aġent makroċikliku gadobutrol ma weriex intensità eċċessiva wara dan il-perjodu ta' żmien.

Għalhekk, id-data turi li l-aġenti lineari jiġu ddepożitati fil-moħħ u jinżammu u jippersistu sa sena jew aktar. Id-data tidher li tissuggerixxi li l-aġenti makroċikliċi jiġu ddepożitati wkoll fil-moħħ iżda juru biss żieda tranżitorja fil-Gd u jgħaddu minn tneħħija mill-ġisem bikrija.

## **Data klinika**

### **Akkumulazzjoni fil-moħħ**

Titjib tad-DN u ta' globus pallidus (GP) fi skens mhux imtejba wara użu preċedenti ta' GdCAs lineari ġie osservat fi studji multipli fuq il-bnedmin. Numru ta' studji wrew korrelazzjoni bejn in-numru ta' esponimenti għal GdCAs lineari u t-tidbil fl-intensità tas-sinjal. Din ir-relazzjoni tkompli ssaħħaħ l-interpretazzjoni tal-istudji MRI peress li evidenza ta' akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ hija relatata kawżalment ma' esponiment għal GdCAs.

It-titjib tas-sinjal T1 ġie ddokumentat f'diversi studji mhux kliniċi kif ukoll kliniċi, li wera li d-data hija konsistenti fil-ġrieden, fil-firien u fil-bniedem, li tikkonferma r-robustezza tas-sejbiet taż-żidiet fl-intensità tas-sinjal.

Kien hemm aktar studji tal-MRI riċenti li ddokumentaw żidiet fl-intensità tas-sinjal fil-moħħ f'assoċjazzjoni ma' GdCAs makroċikliċi, li jissuggerixxu li dawn l-aġenti jistgħu jiddepożitaw gadolinium ukoll fil-moħħ. Madankollu, dawn l-istudji għandhom limitazzjonijiet kbar (eż. l-istudji ma setgħux jeskludu esponiment għal GdCA lineari qabel il-perjodu tal-istudju) u għalhekk ma jistabbilixxux relazzjoni kawżali mal-aġenti makroċikliċi.

Dejta f'kampjuni tat-tessut post mortem uriet li l-ogħla konċentrazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ ġiet osservata f'pazjenti li kellhom diversi esponimenti għal gadodiamide, li tissuggerixxi li n-numru tad-dożi li riċevuti kellu impatt fuq id-depożitu ta' gadolinium. L-istudju sab ukoll li t-tidbil fl-intensità tas-sinjal kien korrelat taħfna mal-ammont ta' gadolinium identifikat mill-ICP-MS.

Il-konsegwenzi kliniċi fit-tul ta' żamma ta' gadolinium bħal din bħalissa mhumiex magħrufa. Għalhekk s'issa ma ntweraw l-ebda effett newroloġiku avversi li jiġi kkawżat minn akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ, id-data ta' sigurtà fit-tul hija limitata. Effetti li jagħmlu l-ħsara u interazzjoni potenzjali ma' proċessi tal-marda huma plawżibbli fid-dawl ta' data ta' stabbiltà li tissuggerixxi dekelazzjoni ta' aġenti lineari in vivo u t-tossicità magħrufa ta' gadolinium mhux kelatat. Abbażi tal-għarfien tal-funzjoni tal-partijiet tal-moħħ affettwati (inkluż DN u GP), dawn l-effetti jinkludu effetti fuq ħiliet motoriċi tajbin jew indeboliment konjittiv, partikolarment f'dawk b'marda newroloġika li tkun għadha għaddejja li tista' taħbi dawn l-avvenimenti. Dawn l-effetti jistgħu jittardjaw jew ikunu sottili.

Barra minn hekk, hemm tħassib li d-depożitu ta' gadolinium jista' jiġgrava mard infjammatorju eżistenti, peress li ġiet osservata akkumulazzjoni fil-leżjonijiet infjammatorji. Dan ġie diskuss ma' esperti kliniċi f'laqgħa ta' grupp ta' esperti ad hoc li kkonfermat assoċjazzjoni possibbli iżda din għadha ma ntweritx. L-esperti ddikjaraw ukoll li huwa plawżibbli li konsegwenzi kliniċi avversi jistgħu jkunu assoċjati maż-żamma ta' gadolinium fil-moħħ.

Hemm ukoll tħassib li d-depożiti ta' gadolinium f'xi tessuti, partikolarment tal-għadam, jistgħu jiġu rilaxxati fi studju aktar tard pereżempju matul telf tad-densità tal-għadam fix-xjuħija jew fit-tqala/fit-treddiġħ, li jesponi lill-pazjenti għal aktar distribuzzjoni sistemika ta' gadolinium.

## **Impatt tal-indeboliment tal-kliewi**

Ir-rota magġuri tal-eskrezzjoni għall-GdCAs hija mill-kliewi, u żmien ta' eliminazzjoni mdewwem minħabba funzjoni tal-kliewi indebolita b'mod sever tista' teoretikament iżżid il-potenzjal għal akkumulazzjoni fit-tessut tal-moħħ.

Id-data disponibbli fil-bnedmin tappoġġja konkluzjoni li filwaqt li funzjoni tal-kliewi indebolita mhijiex prekundizzjoni meħtieġa għal żidiet fl-intensità eċċessiva tas-sinjali fil-moħħ, funzjoni tal-kliewi indebolita iżżid il-limitu tal-akkumulazzjoni fil-moħħ u l-intensità eċċessiva tas-sinjali.

L-indeboliment tal-kliewi huwa wkoll magħruf li jżid iż-żamma fit-tul ta' Gd fil-firien f'konformità mal-propensità ta' GdCAs li jirrilaxxaw Gd in vivo. Għoti repetittivi ta' gadodiamide f'firien b'insuffiċjenza tal-kliewi ġie assoċjati ma' żieda fis-sinjali eċċessivi T1 fin-nuklei ċerebellari fondi relattiva għal kontrolli ma' funzjoni tal-kliewi normali.

Għalhekk, jista' jiġi konkluzi li l-indeboliment tal-kliewi mhuwiex rekwizit għad-depożitu ta' Gd, iżda madankollu jista' jżid l-ammont ta' Gd iddepożitat fil-moħħ.

## **Aspetti oħra dwar is-sigurtà**

### **Fibrozi sistemika nefroġenika (NSF)**

Ir-rilaxx ta' gadolinium f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jista' jirriżulta f'fibrozi sistemika nefroġenika (NSF), sindrome serju u ta' periklu għall-ħajja li jinvolvi fibrozi tal-ġilda, tal-ġogi u tal-organi interni. Il-GdCAs kollha għandhom xi grad ta' eliminazzjoni mill-kliewi, li jvarja minn 50 % għal gadoxetic acid sa 100 % għall-ħafna mill-membri l-oħra tal-klassi. Għalhekk, l-eliminazzjoni tal-GdCAs titnaqqas f'pazjent b'disfunzjoni tal-kliewi. Żmien ta' eliminazzjoni mdewwem f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u r-rilaxx ta' gadolinium mill-GdCAs huma l-fatturi ewlenin li jikkontribwixxu għall-iżvilupp ta' NSF.

Prodotti li fihom gadolinium ġew stratifikati permezz ta' kategorija tar-riskju għal NSF, u twissijiet u restrizzjonijiet dwar l-użu ta' prodotti b'riskju ogħla ta' NSF f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi indebolita huma inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott, inklużi kontraindikazzjoni tal-prodotti b'riskju għoli ta' NSF f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew bi ħsara akuta fil-kliewi (AKI, acute kidney injury) u qlib għall-użu ta' prodotti b'riskju baxx.

Il-GdCAs lineari huma assoċjati ma' riskju kbir ta' NSF. Il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju implimentati jidhru li huma effettivi abbażi ta' rieżamijiet annwali ta' rapporti tal-każijiet spontanji.

### **Sensittività eċċessiva**

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jew ta' anafilaktojde bil-GdCAs jistgħu jidhru b'ħala firxa ta' sinjali u sintomi kliniċi. Ħafna minn dawn huma reazzjonijiet komuni iżda tipikament mhux serji, b'ħal raxx, urtikarja, u vampati. Ir-rata assoluta ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva bil-GdCAs hija baxxa u rrapportata b'ħala madwar 0.01 % sa 0.001 % fl-istudji li jinvestigaw ir-rati ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Il-maġġoranza vasta ta' dawn ir-reazzjonijiet mhumiex serji, b'percentwal baxx ħafna ta' pazjenti li jesperjenzaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi. M'hemm l-ebda evidenza b'saħħitha ta' differenza vera fir-rata ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet akuti oħra assoċjati mal-GdCAs jew ta' differenza fir-rata ta' ADRs b'riżultat fatali f'din il-klassi.

## **Plakek assoċjati ma' gadolinium**

Gew irrappurtati plakek assoċjati ma' gadolinium b' korpi sklerotiċi fuq l-istologija b'xi agenti ta' kuntrast li fihom gadolinium f'pazjenti li m'għandhomx sintomi jew sinjali oħra ta' fibrozi sistemika nefroġenika.

### ***Fattibbiltà tal-istudji kliniċi***

Il-PRAC ikkunsidra li jsiru studji kliniċi potenzjali sabiex jindirizzaw b'mod sħiħ it-tħassib serju ta' effetti newroloġiċi plawżibbli. Studji bħal dawn aktarx ma jiġux ikkunsidrati li huma fattibbli fid-dawl tal-eteteroġenità tal-popolazzjoni tal-pazjenti li jgħaddu minn MRI.

Studji kliniċi ta' osservazzjoni se jkollhom limitazzjonijiet għax il-metodi biex jitkejlu r-riżultati konjittivi jew newroloġiċi motoriċi avversi jistgħu ma jinqabdux b'metodi standard, jew ma jitkejlux spiss, u jistgħu la jkun affidabbli u lanqas validi.

Studji kliniċi ta' intervent li jqabblu l-prodotti differenti jistgħu jiġu kkunsidrati bħala mhux etiċi.

It-tfassil ta' kwalunkwe studju kliniku fil-futur sabiex jinvestiga s-sigurtà fit-tul tal-GdCAs fil-pazjenti jkun jeħtieġ numru kbir ta' pazjenti biex ikollu biżżejjed qawwa biex jidentifika effetti avversi żgħar fuq l-abbiltajiet konjittivi (disturbi konjittivi) jew fiżiċi (ħiliet motoriċi tajbin). Studji dwar is-sigurtà fit-tul bħal dawn aktarx ma jkunux fattibbli f'perjodu ta' żmien raġonevoli.

### ***Miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju***

Sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju tal-akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ u l-ħsara assoċjata potenzjali fir-rigward ta' GdCAs lineari, il-PRAC ikkunsidra għażliet għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju bħal twissijiet fl-SmPC, kontraindikazzjonijiet u miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali oħra.

Abbażi tad-data disponibbli, ma seta' jiġi identifikat l-ebda grupp ta' pazjenti speċifiku li ma jesperjenzax iż-żamma ta' Gd fil-moħħ, peress li kemm it-tfal kif ukoll l-adulti huma mistennija li juru akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ. Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jiddefinixxi livell ta' limitu sigur għall-esponiment għal gadolinium u għaż-żamma ta' gadolinium fil-moħħ, jew jiddefinixxi perjodu ta' żmien li matulu effett avvers potenzjali jkollu ċans jidher.

Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li r-restrizzjoni tal-użu ta' GdCAs lineari għal ċerti indikazzjonijiet jew għal ċerti gruppi ta' pazjenti mhijiex iġġustifikata u xorta tħalli lill-pazjenti esposti għar-riskju ta' akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ u li l-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju bħal twissijiet fl-SmPC jew kontraindikazzjonijiet oħra ma jillimitawx l-esponiment għal GdCAs lineari peress li l-ebda livell sigur ta' akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ ma ġie stabbilit.

Il-PRAC ikkunsidra wkoll li jillimita n-numru tad-dożi għall-pazjenti u kkonkluda li hemm diffikultajiet prattiċi għal-limitazzjoni tan-numru tad-dożi peress li mhuwiex possibbli li jiġi aċċertat liema aġent ta' kuntrast kien ingħata preċedentement lill-pazjent, u mhuwiex possibbli li tiġi żgurata restrizzjoni effettiva tan-numru tad-dożi mogħtija matul il-ħajja ta' pazjent.

## **Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju**

*Agenti ta' kuntrast li fihom Gadolinium (GdCAs, Gadolinium-containing contrast agents) lineari ġol-vini*

Fid-dawl ta' (a) l-evidenza li tissuggerixxi li GdCAs lineari jirrilaxxaw Gd mill-molekuli ligandi kelanti tagħhom minħabba l-istabbiltà kinetika u termodinamika baxxa; (b) it-tossiċità magħrufa ta' gadolinium mhux kelanti; (ċ) id-data li tappoġġja l-abbiltà ta' GdCAs lineari biex jiddistribwixxu u jakkumulaw fil-moħħ; (d) il-fatt li l-aġenti lineari jinżammu u jippersistu sa sena jew aktar fil-moħħ; u (e) id-depożitu f'tessuti oħra bi ħsara relatata; il-PRAC ikkunsidra li hemm tħassib raġonevoli u serju

fir-rigward tal-potenzjal ta' ħsara newroloġika assoċjata mal-akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ. Fid-dawl tal-partijiet tal-moħħ affettwati (inkluż DN u GP), effetti newroloġiċi potenzjali jinkludu effetti fuq ħiliet motoriċi tajbin jew indeboliment konjittiv, partikolarment f'pazjenti b'marda newroloġika li tkun għadha għaddejja, li jistgħu jaħbu dawn l-avvenimenti.

Sabiex jindirizza t-tħassib serju tal-effetti newroloġiċi potenzjali, il-PRAC ikkunsidra l-fattibbiltà tal-istudji dwar is-sigurtà klinika, kemm ta' osservazzjoni kif ukoll ta' intervent, u kkonkluda li dawn ma jkunux fattibbli f'perjodu ta' żmien raġonevoli.

Barra minn hekk, peress li ma seta' jiġi identifikat l-ebda grupp ta' pazjenti speċifiku b'riskju inqas ta' akkumulazzjoni fil-moħħ jew b'livell ta' limitu sigur għaž-żamma fil-moħħ, ir-restrizzjoni tal-użu ta' GdCAs lineari għal ċerti indikazzjonijiet jew ċerti gruppi ta' pazjenti giet kkunsidrata bħala waħda mhux xierqa. Barra minn hekk, ir-restrizzjoni tan-numru tad-doži mogħtija matul il-ħajja ta' pazjent tqajjem diffikultajiet prattiċi u għalhekk ma tkunx effettiva.

Għalhekk, meta jiġi kkunsidrat it-tħassib serju dwar il-ħsara newroloġika potenzjali, id-depożitu f'tessuti oħra u r-riskji potenzjali tiegħu, u r-riskji li diġà ġew identifikati assoċjati mal-użu ta' GdCAs lineari (inkluż ir-riskju kbir ta' NSF u l-plaek assoċjati ma' gadolinium), il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċju fit-titjib tal-immagnijiet tal-MR mhuwix akbar mir-riskji magħrufa u potenzjali ta' dawn il-prodotti.

Il-PRAC ikkunsidra wkoll iż-żewġ GdCAs lineari, gadoxetic acid u gadobenic acid fl-indikazzjoni tal-immagni tal-fwied. Dawn il-prodotti għandhom assorbiment mill-epatoċiti u minbarra l-immagni ta' faži dinamika, jistgħu jipprovdu immagni ta' faži mdewma għal leżjonijiet fil-fwied vaskularizzati ħafna u sabiex jidentifikaw leżjonijiet li huma viżibbli biss fil-faži mdewma.

Għal gadobenic acid, l-istudji disponibbli ma jstabilixxux differenzi fir-relassavità, fil-kwalità tal-immagni u fil-prestazzjoni teknika. Gadobenic acid jgħaddi minn assorbiment mill-fwied. Madankollu, fid-dawl tal-limitu tal-assorbiment mill-fwied, id-doża għolja (0.05 mmol/kg piż tal-ġisem) meħtieġa u ż-żmien twil għall-bidu ta' immagni ta' faži mdewma (40 minuta), il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċju ta' prodotti li fihom gadobenic acid fl-indikazzjonijiet awtorizzati kollha inkluż l-immagni tal-fwied mhuwix akbar mir-riskji potenzjali u identifikati assoċjati mal-użu ta' dan il-prodott.

Għall-aġent lineari, gadoxetic acid li wera utilità klinika fl-immagni tal-fwied, fid-dawl tal-assorbiment mill-fwied sostanzjali tiegħu, l-għoti tiegħu f'doża baxxa (0.025 mmol/kg tal-piż tal-ġisem) u ż-żmien qasir għall-iskennjar ta' faži mdewma (20 minuta), il-PRAC ikkunsidra li dan jipprovdi benefiċċju addizzjonali għall-immaniġġjar tal-pazjent b'esponiment għal gadolinium li jiġi minimizzat mid-doża baxxa mogħtija u ż-żmien qasir għall-faži mdewma. Għalhekk il-benefiċċju ta' gadoxetic acid huwa akbar mir-riskju tiegħu.

#### *GdCAs makroċikliċi*

Il-GdCAs makroċikliċi għandhom potenzjal baxx ħafna għaž-żamma ta' gadolinium fit-tessuti, huma stabbli ħafna u għandhom riskju baxx ta' dekelazzjoni. Waqt li l-akkumulazzjoni f'termini ta' żidiet fl-intensità tas-sinjal T1w u fil-gadolinium imkejje fil-moħħ (aktarx fil-forma ta' molekula ta' GdCA intatta) intweriet f'perjodu qasir b'dawn l-aġenti, ma gietx osservata persistenza fit-tul fil-moħħ. Għal dawn il-prodotti, il-PRAC ikkunsidra li r-riskju jista' jiġi ġġestit permezz ta' restrizzjoni tal-użu, fid-doża l-aktar baxxa li tipprovdi biżżejjed titjib għal skopijiet djanjostiċi u permezz ta' twissija xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jiġi mminimizzat il-potenzjal għal akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ u f'organi u f'tessuti oħra.

Barra minn hekk, l-aġenti makroċikliċi huma assoċjati ma' riskju baxx ta' NSF.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċji tal-aġenti makroċikliċi huma akbar mir-riskji tagħhom.



### *Prodotti GdCA intraartikulari*

Prodotti intraartikulari li fihom gadopentetic acid u gadoteric acid jingħataw f'doži baxxi ħafna u jipprezentaw riskju baxx ta' akkumulazzjoni fit-tessut. Barra minn hekk, l-użu repetut ta' dawn il-prodotti mhuwiex probabbli. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċji ta' dawn il-prodotti huma akbar mir-riskji tagħhom.

### **Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid**

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC matul il-laqgħa tal-PRAC ta' Marzu 2017, żewġ MAHs (Bracco u GE Healthcare) esprimew in-nuqqas ta' qbil tagħhom mar-rakkomandazzjoni inizjali tal-PRAC.

Il-PRAC ikkonferma li kien ikkunsidra t-totalità tad-data pprezentata mill-MAHs fil-kuntest tal-proċedura inizjali ta' referenza. Minkejja dan, u minħabba r-raġunijiet dettaljati pprovduti mill-MAHs, il-PRAC wettaq valutazzjoni ġdida tad-data disponibbli fil-kuntest tal-eżaminazzjoni mill-ġdid.

### **Il-konklużjonijiet tal-PRAC dwar ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid**

Il-PRAC ikkunsidra r-raġunijiet dettaljati kif ipprezentati mill-MAHs f'din il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid u d-data xjentifika sottostanti għal dawn ir-raġunijiet.

### **Akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ**

Fir-rigward tal-pretensjoni li virtwalment l-ebda Gd ma jiġi liberat minn gadodiamide fil-ġisem, il-PRAC innota li f'37°C fis-seru tal-bniedem, Gd jiddissoċja malajr mill-kelatur tiegħu in vitro (Frenzel et al. 2008). Il-PRAC ikkunsidra li huwa improbabbli li r-rilaxx ta' Gd minn gadodiamide huwa aktar bil-mod in vivo milli in vitro. Stabbiltà oġhla in vivo iktar milli in vitro tkun teħtieġ l-okkorrenza ta' agenti li jstabilizzaw in vivo, iżda l-ebda evidenza konklużiva li tikkonferma židiet fl-istabbiltà tal-kumpless Gd fil-ġisem ma ġiet ipprovduta mill-MAH.

Ħafna preparazzjonijiet speċjalment ta' agenti ta' kuntrast ibbażati fuq Gd lineari fihom kelatur ħieles f'ecċess sabiex jaqbd u malajr Gd li jiġi liberat. Dan jindika b'mod ċar li dekelazzjoni potenzjali fil-ġisem hija fenomenu rikonoxxut. Fil-ġisem jistgħu jseħħu rilaxx spontanju ta' Gd mill-kelatur tiegħu, kompetizzjoni ta' Gd ma' metalli oħra (eż. f'partijiet tal-moħħ b'ħafna metall), u kompetizzjoni tal-kelatur ma' kelaturi oħra (eż. makromolekuli). B'mod partikolari, iż-żingu, ir-ram u l-ħadid (Frenzel et al., 2008) huma deskritti bħala metalli ta' kompetizzjoni li jistgħu jilliberaw Gd; glycosaminoglycans bħal heparin jistgħu jorbtu Gd u b' hekk ineħħuh mill-kelatur farmakoloġiku tiegħu. Dawn l-effetti jistgħu jiġu limitati in vitro u se jkomplu jnaqqsu l-istabbiltà tal-kumpless GdCA in vivo.

Rigward il-validità ta' studju dwar id-distribuzzjoni ex-vivo minn Frenzel et al (2017), il-PRAC irrikonoxxa li l-istudju ma jikkontribwixx għall-fehim f'liema forma eżattament jinħażnu agenti ta' kuntrast ibbażati fuq Gd fil-ġisem, madankollu l-PRAC ikkunsidra li l-istudju jikkonferma, f'konformità ma' studji oħra, li l-kelaturi lineari jwasslu għal ammont oġhla ta' Gd maħżun u li hemm differenza bejn kelaturi lineari u makroċikliči fir-rigward tal-irbit ma' makromolekuli insolubbli. Għalhekk, irbit pjuttost dgħajjef ta' kelaturi lineari għal Gd isir ovvj u f'diversi esperimenti (inkluż Port et al 2009, Sieber et al 2008), u dan jagħmel il-fatt li l-kumpless huwa stabbli b'mod sħiħ in vivo improbabbli.

Fir-rigward tal-pretensjoni tal-MAH li GdCAs lineari ma jikkawżawx aktar żamma ta' Gd immarkata u li m'għandhomx rilaxx aktar bil-mod mit-tessuti tal-moħħ meta mqabbla ma' GdCAs makroċikliċi, il-PRAC ikkunsidra li l-istudju ta' McDonald et al. (2017), li jikkonferma sensitività eċċessiva ta' T1 fin-nukleu dentat laterali tal-firien ġimgħa wara l-għoti ta' agenti makroċikliċi (Gadovist u Prohance), għandu diversi nuqqasijiet:

- Sinjal żgħir biss ġie identifikat f'regjun tal-moħħ li fih McDonald et al. assumew li kien in-nukleu dentat (DN, dentate nucleus), iżda din l-assenjazzjoni mhijiex konvinċenti fir-rigward taċ-ċifri murija.
- Il-forma u d-daqs tas-sinjal T1 huwa notevolment differenti mill-forma tas-sinjal irrappurtata f'żewġ pubblikazzjonijiet riċenti oħra, (Jost et al., 2016, u Robert et al., 2015) u mhuwiex ċar għalkollox jekk ir-regjun tas-sinjal imtejjeb tabilhaqq jikkorrispondix mad-DN, jew ma' regjuni oħra fil-moħħ.
- Iż-żamma ta' Gd ġiet studjata pjuttost kmieni (ġimgħa) wara l-waqfien tal-kura u b'hekk il-Gd identifikat jista' ma jirrapprezentax il-forma tal-ħażna fit-tul. Smith et al. 2017 iddeskrivew li Gd maħżun xorta jonqos wara ġimgħa għalhekk ovvjament teżisti ġabra maħżuna b'mod tranzitorju li hija differenti mill-materjal li jippersisti fit-tul.
- Il-livell ta' Gd fit-tessut pjuttost għoli u partikolarment varjabbli ħafna f'animali tal-kontroll tal-melħ. L-animali kollha kellu jkollhom ilma mill-istess sors.
- Barra minn hekk, ġew identifikati depożiti densi f'diversi tessuti wara l-għoti ta' GdCA minn Mikroskopija tal-elettroni tat-trażmissjoni (TEM, Transmission electron microscopy), li ġew meqjusa bħala depożiti ta' Gd. Mhuwiex ċar għalkollox kemm il-metodu ta' kwantifikazzjoni ta' Gd kien affidabbli.
- Ġew identifikati livelli ta' Gd għoljin ma' varjabbiltà interindividwali għolja f'kontrolli kkurati bil-melħ. L-awturi ma setgħux jipprovdnu spjegazzjoni soda għal dan. Għandu jiġi nnutat li McDonald et al. (2017) irrappurtaw depożitu ta' Gd żgħir ħafna. Madankollu, dawn iddeskrivew s-sejba tat-TEM ta' għoqiedi mimlija elettroni fit-tessuti ta' animali kkurati bi ProHAnce li għall-bidu kien preżunt li kienu depożiti ta' Gd, ovvjament għax kienu jidhru bħalhom. Madankollu, analiżi ulterjuri ma wrietx Gd fihom għalhekk ġie preżunt livell ta' Gd baxx fit-tessut, u ma tqajmudubji dwar x'setgħu kienu dawn l-istrutturi densi. Barra minn hekk, id-devjazzjoni standard tal-kontenut ta' Gd fil-moħħ kienet għolja b'mod straordinarju għal Gadovist. Dawn l-osservazzjonijiet iħallu l-possibbiltà li l-metodu użat għad-determinazzjoni tal-Gd mhuwiex affidabbli taħt ċerti kondizzjonijiet.

B'dawn l-inċertezzi, il-konklużjonijiet dwar imġiba differenti jew simili tal-agenti ta' kuntrast differenti li ġew studjati minn McDonald et al. mhumiex possibbli.

Il-PRAC innota wkoll li ġew ittestjati dożi għoljin ta' GdCAs (20x2.5 mmol) minn McDonald et al., u d-durata tal-istudju hija relattivament qasira (eż. id-doża totali ttestjati fi Frenzel et al 2017 kienet nofs dik ta' McDonald et al (10x2.5 mmol), filwaqt li l-perjodu ta' żmien għall-aħħar kampjunar tat-tessut fi Frenzel et al 2017 kien 24 jum minflok 7 ijiem f'McDonald 2017.)

Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-istudju ta' McDonald ma bidilx il-konklużjonijiet preċedenti tagħhom u nnota li din il-fehma hija wkoll appoġġjata minn grupp ta' esperti ad-hoc li sar fid-19 ta' Ġunju.

Barra minn hekk, il-koncentrazzjonijiet baxxi ta' agenti ta' gadolinium lineari kif ukoll ta' agenti makroċikliċi ġew identifikati fi studji mhux kliniċi u kliniċi permezz ta' spettrometrija tal-massa. Fi studji mhux kliniċi (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; studji mhux ippubblikati tal-MAH) il-livelli kienu tipikament madwar 10 darbiet ogħla b'agenti lineari.

Data minn studji post-mortem kliniċi kienu eteroġeni u għalhekk huwa diffiċli li jitqabblu l-livelli. Madankollu, din id-data għandha tiġi kkunsidrata fil-kuntest tal-istudji mhux kliniċi li juru livelli ogħla ta' gadolinium fit-tessut tal-moħħ wara esponiment għal GdCAs lineari, meta mqabbla ma' esponiment għal GdCAs makroċikliċi. Evidenza mhux klinika turi wkoll potenzjal għal rilaxx ta' gadolinium mill-ligand kelanti fil-moħħ b'GdCAs lineari, iżda mhux b'GdCAs makroċikliċi (Frenzel et al. 2017).

Skont l-għarfien attwali dwar id-depożitu ta' gadolinium fil-moħħ, il-komposti lineari ġew identifikati fil-moħħ f'kobar ikbar mill-komposti makroċikliċi u dawn jidheru li jinħażnu hemm f'forma li ma tippermettix tneħhija mill-ġisem bikrija. Għalhekk il-komposti lineari jippersistu partikolarment fil-moħħ. Is-sejba klinika (eż. Radbruch et al.) li l-aġenti makroċikliċi ma jikkawżawx sensitività eċċessiva ta' T1 fil-moħħ ġiet replikata minn gruppi oħra u tista' għalhekk tiġi kkunsidrata li hija sostanzjata.

Fil-qosor, il-PRAC ikkunsidra li m'hemm l-ebda argument ġdid li jkun jista' b'mod konvinċenti jifsida l-fehmiet preċedenti tiegħu rigward id-dekelazzjoni ta' Gd u b' hekk l-istabbiltà baxxa ta' kumplessi GdCA lineari li għandhom rwol maġġuri fid-depożitu tat-tessuti tagħhom.

### **Tossicità tal-akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ**

It-tossicità ta' GdCAs ġiet attribwita primarjament għad-dissoċjazzjoni ta' Gd mill-kumplessi kelanti. Din id-dissoċjazzjoni hija maħsuba li hija relatata mad-differenzi fl-istabbiltà tal-kumplessi fost id-diversi tipi ta' GdCAs (Spencer et al. 1997). Joni ta' lanthanide bħal gadolinium jistgħu jorbtu ma' enzimi li jorbtu ta' Ca<sup>2+</sup> u jinterferixxu ma' kanali tal-kalċju, minħabba kompetizzjoni ma' Ca<sup>2+</sup> fi proċessi ċellulari u bijokimiċi, li tista' twassal għal effetti bjioloġiċi avversi (Sherry et al. 2009).

Fir-rigward ta' studji mhux kliniċi, gadolinium mhux kelatat fil-forma ta' gadolinium chloride intwera li huwa tossiku b'effetti li jinkludu nekrozi ċellulari, fibrozi u lezjonijiet relatati mad-depożitu tal-minerali (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), u studju in vitro fin-newroni tal-firien irrapporta ċitotossicità indotta minn gadolinium permezz ta' ħsara ossidattiva (Xia et al. 2011).

Fid-dawl tad-data ta' osservazzjoni disponibbli li s'issa ma kkonfermatx riskju relatat mal-akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ, il-PRAC ikkunsidra li:

- is-sinifikat tal-istudju minn Welk et al. (2016) huwa limitat u l-konklużjoni li dawn ir-riżultati ma jindikawx assoċjazzjoni bejn l-esponiment għal GdCAs u l-iżvilupp tal-parkinsoniżmu huwa prematur. Madankollu, dan juri l-kumplessità u d-diffikultajiet assoċjati mal-obiettiv tal-analiżi ta' effetti newroloġiċi potenzjali.
- ir-riżultati tal-istudju mill-istudju L-Istudju dwar ix-Xjuhija ta' Mayo Clinic (MCSA, Mayo Clinic Study of Ageing) (McDonald et al. 2017, il-manuskritt qed jithejja), huma limitati minn daqsijiet ta' kampjuni żgħar, segwitu relattivament qasir fir-rigward tal-effetti fit-tul potenzjali, nuqqas ta' diskussjoni dwar is-sensittività tal-end-points previsti rigward l-identifikazzjoni ta' effetti avversi potenzjali, nuqqas ta' informazzjoni dettaljata sħiħa dwar il-metodi statistiċi u r-robustezza tagħhom u li globalment huma wisq limitati biex jipprovdu riassigurazzjoni dwar is-sigurtà tal-użu tal-GdCAs.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, u l-pretensjoni dwar in-nuqqas ta' evidenza klinika ta' newrotossicità minħabba gadolinium depożitat, il-PRAC ikkunsidra li waqt li l-konsegwenzi kliniċi taż-żamma ta' gadolinium fil-moħħ bħalissa mhumiex magħrufa jew għadhom mhux ċari, l-informazzjoni nieqsa jew limitata minn rapporti tal-każijiet ma tistax tittieħed bħala evidenza li ma jkunx hemm tali tossicità.

Ir-regġuni tal-moħħ bl-akbar potenzjal għal akkumulazzjoni fil-moħħ huma n-nukleu dentat u l-globus pallidus. Dawn il-partijiet huma involuti fir-regolazzjoni ta' moviment volontarju u involontarju; l-avvenimenti avversi jistgħu potenzjalment jinkludu avvenimenti bħal atassija, roġħda u disturbi tal-

moviment oħra. Ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jittardjaw u jistgħu jkunu sottili, inkluż effett fuq ħiliet motoriċi tajbin jew indeboliment konjittiv, partikolarment f'dawk b'marda newroloġika li tkun għadha għaddejja.

### **Indikazzjoni speċifika għall-organu għal Omniscan**

Fid-dawl tal-pretensjoni rigward l-indikazzjoni kardijaka ta' Omniscan, il-PRAC enfasizza li l-għan primarju tal-immaġni ta' perfużjoni kardijaka huwa l-identifikazzjoni ta' iskemija mijokardjali f'pazjenti b'mard tal-arterji koronarju suspettat jew b'kardjomijopatija. L-immaġni ta' perfużjoni fl-MRI tipikament issir kemm waqt is-serħan kif ukoll waqt stress farmakoloġiku (pereżempju, b'adenosine jew dipyridamole), u tutilizza teknika tal-immaġni dinamika li fiha l-intensità tas-sinjal fil-mijokardju tiġi evalwata waqt il-passaġġ tal-bolus ta' kuntrast. MR kardijaku inkluż immaġni ta' perfużjoni u ta' titjib imdewwem jipprovdi informazzjoni rilevanti f'termini ta' tessut vijabbli f'diversi disturbi kardjovaskulari meħtieġa għall-ħidma fuq dan il-mard u għall-immaniġġjar tiegħu.

Fir-rigward tad-dikjarazzjoni li gadodiamide (Omniscan) għandu indikazzjoni unika f'immaġni ta' perfużjoni mijokardijaka, il-PRAC qies li l-indikazzjoni tal-MRI tal-gisem kollu tinkludi immaġni tal-qalb, inkluż immaġni ta' perfużjoni mijokardijaka.

Dawn il-konklużjonijiet huma konformi mal-opinjoni tal-esperti espressa fil-laqgħa ta' esperti ad hoc tagħhom, jiġifieri li l-aġenti lineari u makroċikliċi jistgħu jintużaw b' mod alternat għal immaġni kardijaka u li m'hemm l-ebda differenza stabbilita jew perċepita fl-utilità klinika tagħhom.

### **Indikazzjoni speċifika għall-popolazzjoni għal Multihance**

Fir-rigward tal-użu ta' Multihance fil-popolazzjoni pedjatrika, ġie nnutat li, waqt li l-karċinoma epatoċellulari kif ukoll il-leżjonijiet metastatiċi huma frekwenti fil-popolazzjoni adulta, il-mard tal-fwied fit-tfal huwa pjuttost diffuż milli fokali u t-tumuri huma rari. Il-PRAC ikkonkluda li abbażi tad-data disponibbli Multihance jista' jkompli jintuża f'pazjenti pedjatriċi għal immaġni tal-fwied ta' fażi mdewma.

### **Relassavità oġħla ta' Multihance**

Fir-rigward tar-relassavità oġħla ta' Multihance ddikjarata li tirriżulta f'titjib tal-immaġni u fi prestazzjoni dijanjostika aħjar milli GdCAs oħra, ġie nnutat li relassavità oġħla tirriżulta f'sinjal aktar qawwi u f'immaġni aktar ċara li ma jsarrafx awtomatikament f'differenzi fil-prestazzjoni dijanjostika. Għalhekk, konklużjoni li hemm differenzi sinifikanti u klinikament rilevanti fil-prestazzjoni dijanjostika bejn żewġ GdCAs jeħtieġ li tiġi appoġġjata minn evidenza robusta mill-istudji kliniċi inkluż evidenza dwar riżultat kliniku u mmaniġġjar tal-pazjent aħjar, li bħalissa huma nieqsa; ma ntwerietx prova tal-impatt fuq il-ħsieb dijanjostiku u l-immaniġġjar tal-pazjent.

Tabilhaqq, il-PRAC ikkunsidra r-riżultati ta' żewġ tqabbiliet intraindividwali inkroċjati ta' 0.1 mmol/kg piż tal-gisem b'Multihance kontra 0.1 mmol/kg piż tal-gisem ta' żewġ kumparaturi attivi (gadopentetate dimeglumine u gadodiamide), f'pazjenti b'marda tal-moħħ jew tas-sinjala tad-dahar magħrufa jew suspettata li kienu għaddejjin minn MRI tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (MH-109, MH-130) u kkonkluda li l-istudji kienu qed jużaw tqabbil "blinded" tal-immaġnijiet tal-MRI miksubin minn żewġ GdCAs hdejn xulxin u pproduċew riżultati li jiffavorixxu lil Multihance abbażi ta' dehra aktar ċara tal-immaġnijiet, iżda li ma jirriflettux xi differenza fl-informazzjoni dijanjostika disponibbli jew fl-impatt fuq il-ħsieb dijanjostiku, fl-immaniġġjar tal-pazjent jew fir-riżultat kliniku. B' mod partikolari, ġie ddikjarat li l-influenza fuq l-immaniġġjar tal-pazjent ma ntwerietx direttament mir-riżultati tal-istudju.

Barra minn hekk, fir-rigward tal-SmPCs ta' GdCAs makroċikliċi (Dotarem, Prohance, u Gadovist) li jirrakkomandaw doża oġġla fl-immaġni tas-CNS sabiex itejbu l-viżwalizzazzjoni u l-anġjografija iżda mhux fl-immaġni tal-ġisem kollu, il-PRAC ikkunsidra li d-differenzi klinikament rilevanti fil-prestazzjoni dijanjostika bejn Multihance u aġenti makroċikliċi jeħtieġ li jiġu appoġġjati minn evidenza robusta minn studji kliniċi komparattivi aktar milli tqabbil tal-SmPCs approvati, li jista' jkollhom l-limitazzjonijiet.

Fir-rigward tal-pretensjoni ta' riskju aktar baxx ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari għal Multihance, il-PRAC ikkunsidra li data mhux klinika kif ukoll data klinika disponibbli ma jindikawx differenza fir-riskju kardjovaskulari (inkluż it-titwil tal-QT) fl-aġenti tal-immaġni tal-fwied ta' fażi mdewma.

### **Sensittività eċċessiva**

Fid-dawl ta' differenza potenzjali fil-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, il-PRAC ġibed l-attenzjoni li dawn huma reazzjonijiet mhux frekwenti magħrufa għall-GdCAs kollha. Minkejja użu fid-dinja kollha, ir-reazzjonijiet avversi serji huma rari; l-urtikarja hija l-manifestazzjoni l-aktar komuni. Il-fatalitajiet huma rari ħafna. Għalkemm f'pazjenti bi storja ta' allergija għal mediċini r-riskju ta' reazzjoni jista' jiżdied, ir-riskju xorta għadu baxx ħafna. L-ittestjar permezz ta' tingiż tal-ġilda jista' jiffaċilita l-identifikazzjoni ta' GdCA alternattiv. Il-premedikazzjoni b'antistamini u b'kortikosteroidi tista' tiġi applikata wkoll. B'mod ġenerali, fi kwalunkwe prattika radjoloġika jistgħu jiġu mistennija medikazzjonijiet xierqa, tagħmir u persunal esperjenzat fl-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

Fid-dawl tad-differenzi ddikjarati ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'Omniscan kontra GdCAs oħra abbażi ta' metaanalizżijiet ta' data epidemjoloġika disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li dawn id-differenzi huma wisq sottili biex jinfluwenzaw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju, u li huma meħtieġa provi kliniċi kbar ħafna biex jikkonfermaw differenza statistika fil-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. L-esperti fil-laqgħa tal-esperti ad-hoc kellhom l-istess fehmiet.

### **NSF**

Fir-rigward tal-kunsiderazzjoni tar-riskju ta' NSF, waqt li l-PRAC ibbaża fuq il-valutazzjoni u l-klassifikazzjoni preċedenti tar-riskju ta' NSF fil-prodotti GdCAs kollha, il-PRAC ikkunsidra li r-riskju ta' NSF jikkontribwixxi għall-profil tas-sigurtà ta' GdCAs u jiġi kkunsidrat sabiex ikun hemm konklużjoni dwar il-profil tas-sigurtà kollu ta' dawn il-prodotti u l-impatt sussegwenti fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tagħhom.

### **Valutazzjoni nazzjonali**

Fir-rigward tar-referenza għall-valutazzjoni preċedenti li saret fuq livell nazzjonali (varjazzjoni tat-tip II sabiex tiġi estiża l-indikazzjoni ta' Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), għandu jiġi nnotat li l-valutazzjoni ta' applikazzjoni ta' varjazzjoni kellha skop differenti mill-proċedura ta' referenza tal-Artikolu 31 u li sussegwentement dawn iż-żewġ proċeduri huma bbażati fuq sett differenti ta' data; għalhekk riżultat differenti huwa ġustifikat. Minbarra dan, peress li l-varjazzjoni ġiet konkluża b'mod parallel mar-rieżami tal-PRAC, il-konklużjonijiet tal-varjazzjoni inftehmha bħala li kienu mingħajr preġudizzju għar-riżultat tar-rieżami tal-UE li għadha għaddejja.

### **Studji kliniċi**

Il-PRAC żamm il-fehma tiegħu li t-twettiq ta' studji kliniċi sabiex jindirizzaw b'mod sħiħ ir-riskju potenzjali assoċjat mal-akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ mhux fattibbli f'perjodu ta' żmien

raġonevoli. Madankollu, f'każ li kellhom isiru studji b'hal dawn, il-pazjenti jgarrbu r-riskji diment li r-riċerka li tkun għadha għaddejja ma tkunx ikkompletata.

### **Miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju**

L-MAHs ipprovdew diversi proposti għall-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fir-rigward tal-akkumulazzjoni u taż-żamma ta' GdCA fil-moħħ ta' pazjenti esposti għal dawn l-aġenti waqt proċeduri dijanjostiċi:

- Sabiex jiġi aġġornat l-SmPC biex it-tabib ikun konxju mill-akkumulazzjoni fil-moħħ u biex jitnaqqas l-esponiment u biex jikkomunika tali aġġornament;
- Sabiex tiġi kkumplementata l-informazzjoni fl-SmPC bi programmi edukattivi bbażati fuq l-evidenza;
- Sabiex tiġi estiża l-pożoloġija għal dozi aktar baxxi f'applikazzjonijiet u f'ambjenti kliniċi speċifiċi fejn l-avvanzi fit-teknoloġija wrew li huma xierqa.

L-ewwel nett, il-PRAC innota li l-akkumulazzjoni fil-moħħ hija proprjetà intrinsika ta' GdCAs lineari ġol-vini u għalhekk, informazzjoni dwar l-akkumulazzjoni fil-moħħ fl-SmPC ma twassalx għal tnaqqis fir-riskji potenzjali assoċjati ma' din l-akkumulazzjoni. Lanqas l-introduzzjoni ta' materjal edukattiv ma tindirizza din il-kwistjoni.

Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li mhuwiex possibbli li jiġi ristrett l-użu ta' GdCAs lineari ġol-vini għal ċerti indikazzjonijiet jew ċerti gruppi ta' pazjenti peress li:

- B'halissa, l-ebda grupp ta' pazjenti speċifiku b'inqas riskju ta' akkumulazzjoni fil-moħħ ma jista' jiġi identifikat. Għalhekk, ir-riskju potenzjali ta' akkumulazzjoni fil-moħħ u ta' zamma fit-tessuti tal-ġisem ma jistax jiġi mminimizzat bir-rakkomandazzjonijiet biex jiġi kontra-indikat l-użu fi gruppi partikolari (eż. tfal, nisa tqal, daww b'indeboliment tal-kliwi, gruppi oħra) jew billi jiġi evitat l-użu għal skens partikolari jew ambjenti kliniċi, inkluż użu repetut jew billi jiġi ristrett l-esponiment mill-ġdid għal ċerti aġenti jew klassijiet ta' prodott. Il-PRAC innota wkoll li b'kuntrast, għal NSF seta' jiġi identifikat grupp ta' pazjenti speċifiku (insuffiċjenza tal-kliwi u pazjenti fil-perjodu ta' trapjant tal-fwied perioperatorju), u l-evitar tal-użu f'dawn il-popolazzjonijiet jidher li mminimizza r-riskju ta' NSF.
- Barra minn hekk, l-implimentazzjoni prattika ta' dawn il-miżuri ma titqiesx fattibbli f'ambjent kliniku. Hemm diffikultajiet prattiċi fil-ħajja klinika ta' kuljum għall-implimentazzjoni ta' restrizzjoni effettiva tan-numru tad-dozi mogħtija matul il-ħajja ta' pazjent. Restrizzjoni skont in-numru tad-dozi tista' ma tkunx possibbli fil-prattika klinika, għax jista' jkun li l-esponimenti preċedenti għal GdCAs ma jkunux ġew irregistrati biżżejjed fir-rigward tat-tip ta' GdCA użat. Barra minn hekk, il-frekwenza u l-iskeda tal-applikazzjonijiet jistgħu ma jiġux irregistrati kompletament fil-fajl tal-pazjent tar-radjoloġista/u jew ma jkunux aċċessibbli għar-radjoloġista jew għat-tabib tal-familja li jsir kuntatt miegħu fil-futur, għax il-pazjent ikun bidel ir-radjoloġista/it-tabib tal-familja diversi drabi minħabba bidla fir-residenza jew minħabba raġunijiet oħra.
- Ir-restrizzjoni tal-użu ta' GdCAs lineari xorta se tħalli l-pazjenti fil-popolazzjoni li fadal esposti għar-riskju ta' ħsara, mingħajr ma jkun jafu livell ta' limitu sigur għaž-żamma fil-moħħ u f'tessuti oħra tal-ġisem għal gadolinium dekelanti. Barra minn hekk, mhuwiex possibbli li jiġi definit perjodu ta' żmien li matulu l-ebda effett avvers potenzjali ma jkollu ċans jidher.

Għalhekk, fid-dawl tal-evidenza fir-rigward tal-akkumulazzjoni ta' Gd fil-moħħ u l-effetti ta' ħsara plawżibbli, u l-akkumulazzjoni ta' Gd f'tessuti oħra u r-riskju relatat identifikat, u meta jiġi kkunsidrat li inqas miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju restrittivi mhuwiex fattibbli jew mhuwiex biżżejjed sabiex iġibu r-riskju tal-akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ u f'tessuti oħra għal livell aċċettabbli, il-PRAC

ikkunsidra s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' GdCAs lineari ġol-vini bħala l-miżura l-aktar xierqa sabiex jiġu mmitigati r-riskji relatati ma' dawn il-prodotti.

### ***Konsultazzjoni esperta***

Il-PRAC ikkunsidra li laqgħa tal-esperti ad-hoc oħra kienet iġġustifikata sabiex tindirizza xi wħud mill-aspetti li jiffurmaw parti mir-raġunijiet dettaljati pprezentati minn Bracco u GE Healthcare.

B'mod globali, l-esperti esprimew fehmiet diverġenti rigward il-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju.

Grupp wieħed ta' esperti (inkluż ir-rappreżentat tal-pazjent) appoġġja r-rakkomandazzjoni tal-PRAC (jiġifieri s-sospensjoni ta' aġenti lineari minbarra Primovist u Magnevist intraartikulari) u r-razzjonal tiegħu, bl-eċċezzjoni tas-sospensjoni ta' Multihance għall-immagħni tal-fwied fin-nuqqas ta' aġenti makroċikliċi għal din l-indikazzjoni u n-nuqqas ta' disponibbiltà ta' Primovist fi Stat Membru wieħed. Issemma' wkoll li bħalissa, jekk hemm tħassib, dan huwa żgħir fost l-esperti speċifikament dwar l-użu tal-aġenti makroċikliċi fil-prattika klinika, u t-tħassib dwar is-sigurtà attwali dwar il-GdCAs kollha ġej mill-użu kliniku ta' GdCAs lineari.

Grupp ieħor ta' esperti appoġġja l-fehma li l-aġenti makroċikliċi huma aktar stabbli u preferibbli bħala aġenti ta' kuntrast tal-ewwel linja. Madankollu, dawn ma ffavorixxewx is-sospensjoni ta' aġenti lineari li jistgħu jiġu ppreferuti minn xi radjoloġisti għall-karatteristiċi tekniċi tagħhom f'xi kondizzjonijiet (eż. immagħni tas-sider jew tal-moħħ), speċjalment f'kondizzjonijiet li ma jeħtigux proċeduri ta' immagħni frekwenti, jew li jistgħu jintużaw bħala aġenti "tat-tieni linja". Ukoll, skont din il-fehma, ikun importanti li din l-istrateġija tiġi kkumplementata minn sforzi sabiex il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jiġu infurmati aħjar, partikolarment tobbja li jitolbu immagħni, dwar l-għażla tal-aġenti ta' kuntrast skont il-kondizzjonijiet u l-indikazzjonijiet differenti; sabiex jippermettu għal aktar sensibilizzazzjoni globali lejn l-analiżi tar-riskju u tal-benefiċċju.

Kien hemm ukoll pożizzjoni intermedja fil-grupp ta' esperti li esprimiet fehma li l-aġenti lineari m'għandhomx jiġu sospiżi iżda li l-aġenti makroċikliċi għandhom jintużaw bħala l-aġent ta' kuntrast tal-ewwel linja (ħlief għall-fwied), sakemm l-MAHs ma jipproduċux data tal-prova relevanti li tindika b'mod ċar riżultati tal-immaniġġjar tal-pazjent b'mod ċar bl-użu tal-aġent lineari tagħhom meta mqabbel mal-makroċikliċi.

Għall-aġenti ta' kuntrast Gd kollha, l-esperti ddikjaraw li għandhom jintużaw il-prinċipji "L-Aktar Baxx Raġjonevolment Possibbli" (ALARA) ġenerali u li l-esponiment għall-GdCAs kollha għandu jiġi mminimizzat, jew billi titnaqqas id-doża jew billi jintużaw metodi dijanjostiċi alternattivi, jekk ikun possibbli.

Konklużjonijiet dettaljati mil-laqgħa jistgħu jinstabu fid-dokument mehmuż 11 għar-rapport ta' valutazzjoni tal-PRAC.

## **Bilanċ finali bejn il-benefiċċju u r-riskju**

### *Prodotti GdCAs lineari*

Meta tiġi kkunsidrata l-evidenza tal-akkumulazzjoni ta' GdCAs fil-moħħ, il-fatt li l-komposti lineari ġew identifikati fil-moħħ f'ammont ħafna oġġla mill-komposti makroċikliċi u li dawn jippersistu fil-moħħ għal perjodu itwal, u meta tiġi kkunsidrata t-tossicità ta' Gd murija fi studji mhux kliniċi, it-tħassib serju dwar ħsara newroloġika potenzjali, id-depożitu f'tessuti oħra u r-riskji potenzjali tiegħu, u r-riskji identifikati assoċjati mal-użu ta' GdCAs lineari (inkluż ir-riskju ta' NSF u l-plakek assoċjati ma' gadolinium) u fid-dawl tal-profil tas-sigurtà kollu ta' dawn l-aġenti, il-PRAC żamm il-konklużjoni tiegħu li l-benefiċċju fit-titjib tal-immagħnijiet tal-MR ta' aġenti lineari ġol-vini mhuwiex akbar mir-riskji magħrufa u potenzjali ta' dawn il-prodotti.

Il-PRAC ikkunsidra wkoll ż-żewġ GdCAs lineari, gadoxetic acid (Primovist) u gadobenice acid (Multihance). Dawn il-prodotti jgħaddu minn assorbiment mill-fwied, u għalhekk għandhom utilità klinika għall-immaġni ta' leżjonijiet fil-fwied vaskularizzati ħażin, speċjalment fl-immaġni ta' fażi mdewma, li ma jistgħux jiġu studjati b'mod adegwat b'agenti mingħajr assorbiment mill-fwied u għalhekk li jippermettu dijanjozi bikrija ta' mard potenzjalment ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċji ta' gadobenice acid u gadoxetic acid huma akbar mir-riskji tagħhom fil-kuntest ta' immaġni tal-fwied ta' fażi mdewma. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra li l-utilità klinika li hija ikbar mir-riskji relatati mal-akkumulazzjoni ta' gadolinium hija limitata għall-immaġni tal-fwied ta' fażi mdewma u għalhekk il-PRAC irrakkomanda li l-indikazzjoni ta' gadobenice acid tiġi ristretta għal dan l-użu biss. Il-PRAC innota li gadoxetic acid għandu biss l-indikazzjoni tal-immaġni tal-fwied.

#### *GdCAs makroċikliċi*

Fid-dawl tal-potenzjal baxx ħafna għaż-żamma ta' gadolinium fit-tessuti, l-istabbiltà u r-riskju baxx ta' dekelazzjoni tagħhom, il-PRAC żamm ir-rakkomandazzjoni tiegħu li l-benefiċċji ta' agent i makroċikliċi huma akbar mir-riskji tagħhom. Il-PRAC irrakkomanda r-restrizzjoni tal-użu, fid-doża l-aktar baxxa li tipprovd i biżżejjed titjib għal skopijiet dijanjostiċi u permezz ta' twissija xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jiġi mminimizzat il-potenzjal għal akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ u f'organi u tessuti oħra.

#### *Prodotti GdCA intraartikulari*

Il-PRAC żamm ukoll il-konkluzjonijiet tiegħu li l-benefiċċji tal-preżentazzjoni intraartikulari tal-GdCA lineari Magnevist huma akbar mir-riskji tagħhom (soġġetti għal tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott) peress li dawn jingħataw f'doża baxxi ħafna u jipprezentaw riskju baxx ta' akkumulazzjoni fit-tessut.



## Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

### Billi

- Data dwar l-istabbiltà, kif ukoll studji in vitro u mhux kliniċi, juru li aġenti ta' kuntrast li fihom gadolinium, (GdCAs) lineari jirrilaxxaw gadolinium mill-molekuli ligandi sa limitu akbar mill-aġenti makroċikliċi.
- Gadolinium tkejjel fil-moħħ, kemm indirettament minn studji li juru żidiet fl-intensità tas-sinjal, kif ukoll direttament minn studji li jkejlu l-koncentrazzjonijiet ta' gadolinium bi spettrometrija tal-massa, inklużi metodi li jippermettu lokalizzazzjoni fil-moħħ (LA-ICP-MS) u separazzjoni ta' speċi ta' Gd (GPC-MS).
- Abbażi ta' data mhux klinika, kemm l-aġenti lineari kif ukoll il-makroċikliċi għandhom l-abbiltà li jiddistribwixxu fil-moħħ. Madankollu l-aġenti lineari jinżammu u jppersistu sa sena jew aktar. L-aġenti makroċikliċi juru biss żieda tranzitorja fil-Gd fil-moħħ u jgħaddu minn tneħħija mill-ġisem bikrija.
- Għalkemm s'issa ma ntwera l-ebda effett newroloġiku avvers, b'hal disturbi konjittivi jew tal-moviment, li jiġi kkwazat minn akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ, id-data ta' sigurtà fit-tul hija limitata. Effetti ta' ħsara u interazzjoni potenzjali ma' proċessi tal-marda huma plawżibbli fid-dawl tad-data li tappoġġja d-dekelazzjoni ta' aġenti lineari in vivo u t-tossicità magħrufa ta' gadolinium mhux kelatat. It-tossicità dehret f'tessuti oħra fejn takkumula (inkluż NSF, plakek tal-ġilda) u f'data mhux klinika.
- L-akkumulazzjoni ta' gadolinium għet irrapportata wkoll f'medda ta' tessuti oħra inkluż il-fwied, il-kliwi, il-muskoli, il-ġilda u l-għadam fi studji mhux kliniċi u kliniċi. L-evidenza tissuġġerixxi b'mod qawwi korrelazzjoni bejn il-potenzjal għal rilaxx ta' gadolinium mil-ligand u l-limitu taż-żamma f'dawn it-tessuti u l-organi.
- Il-GdCAs lineari huma assoċjati ma' riskju kbir ta' NSF, għalkemm miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju attwali jidhru li huma effettivi abbażi ta' rappurtar spontanju ta' reazzjoni avversa għal medicina.
- Barra mill-NSF, hemm ukoll evidenza li riżultati ta' ħsara oħra huma assoċjati ma' esponiment għal GdCAs lineari, b'mod partikolari plakek tal-ġilda assoċjati ma' gadolinium.
- Studji kliniċi, kemm ta' osservazzjoni kif ukoll ta' intervent, sabiex jindirizzaw b'mod sħiħ it-tħassib serju ta' effetti newroloġiċi potenzjali mhumiex meqjusa fattibbli f'perjodu ta' żmien raġjonevoli. Dan minħabba li l-medda ta' riżultati potenzjali ta' interess, ir-rekwiżit għal segwitu fit-tul, u l-eteroġenità tal-popolazzjoni tal-pazjenti li tgħaddi mill-MRI.
- Il-PRAC ikkunsidra għażliet għal miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju. Madankollu, peress li ma seta' jiġi identifikat l-ebda grupp ta' pazjenti speċifiku b'riskju inqas ta' akkumulazzjoni fil-moħħ jew b'livell ta' limitu sigur għaż-żamma fil-moħħ, ir-restrizzjoni tal-użu ta' GdCAs lineari għal ċerti indikazzjonijiet jew għal ċerti gruppi ta' pazjenti għet ikkunsidrata b'ħala waħda mhux xierqa. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm diffikultajiet prattiċi għal restrizzjoni effettiva tan-numru tad-dożi mogħtija matul il-ħajja ta' pazjent.
- Il-PRAC ikkunsidra li r-riskju relatat ma' GdCAs ġol-vini lineari gadobenec acid (fl-indikazzjonijiet kollha minbarra fl-immaġni tal-fwied), adodiamide, gadopentetic acid, u gadoversetamide, meta jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà kollu, inkluż ir-riskju potenzjali addizzjonali ta' ħsara minn akkumulazzjoni fil-moħħ u f'tessuti oħra, huwa akbar mill-benefiċċji.

- Il-PRAC ikkunsidra li l-aġenti ġol-vini lineari, Multihance (gadobenic acid) u Primovist (gadoxetic acid), jgħaddu minn assorbiment mill-fwied, u għalhekk għandhom utilità klinika għall-immagħni ta' leżjonijiet fil-fwied vaskularizzati ħażin, speċjalment fl-immagħni ta' fażi mdewma, li ma tistax tiġi studjata b'mod adegwat b'aġenti mingħajr assorbiment mill-fwied u li għalhekk jippermettu dijanjozi bikrija ta' mard potenzjalment ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċji ta' gadobenic acid u gadoxetic acid huma akbar mir-riskji relatati ma' dawn il-prodotti fil-kuntest tal-immagħni tal-fwied.
- Fir-rigward ta' Magnevist (gadopentetic acid) għal injezzjoni intraartikulari, fid-dawl tad-doża l-baxxa, il-potenzjal limitat għal esponiment repetut għall-pazjenti u n-nuqqas ta' evidenza ta' akkumulazzjoni fil-moħħ, il-PRAC ikkunsidra li l-benefiċċji ta' dan il-prodott huma akbar mir-riskji tiegħu.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li:

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom gadobutrol, gadoteric acid, gadoteridol, gadoxetic acid, gadobenic acid ġol-vini fl-indikazzjoni tal-immagħni tal-fwied, gadoteric acid intraartikulari u gadopentetic acid intraartikulari huwa favorevoli soġġetti għal tibdil li ntlahaq qbil dwaru fl-informazzjoni dwar il-prodott:

- varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-aġent lineari intraartikulari gadopentetic acid (Magnevist), u l-aġenti lineari ġol-vini gadoxetic acid (Primovist) u gadobenic acid (Multihance) b'tibdil fis-sezzjonijiet tal-SmPC 4.1, 4.2, 4.4 u 5.2, inkluż it-tneħħija tal-indikazzjonijiet,
- varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-aġenti makroċikliċi (gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), gadoteric acid (Dotarem and Artirem)) b'tibdil fis-sezzjonijiet tal-SmPC 4.1 u 4.2.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom gadobenic acid (fl-indikazzjonijiet kollha ħlief fl-immagħni tal-fwied), gadodiamide, gadopentetic acid (preżentazzjoni IV), u gadoversetamide ġol-vini m'għadux favorevoli u dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu sospiżi.

Għat-tneħħija tas-sospensjoni, il-PRAC irrakkomanda li l-MAHs għandhom jipprovdu evidenza:

- għal benefiċċji klinikament importanti li bħalissa mhumiex stabbiliti f'popolazzjoni jew f'indikazzjoni identifikata u li huma akbar mir-riskji relatati mal-prodott.
- jew li l-prodott (potenzjalment modifikat jew le) ma jgħaddix minn dekelazzjoni sinifikanti u ma jwassalx għaż-żamma ta' gadolinium fit-tessuti, inkluż il-moħħ fil-bnedmin.

## Opinjoni tas-CHMP

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

### **Spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP huwa tal-fehma li huma meħtieġa l-kjarifiki li ġejjin għar-raġunijiet u għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Fir-rigward tad-dikjarazzjoni dwar it-tneħħija mill-ġisem bikrija tal-makroċikliċi "l-aġenti makroċikliċi juru biss zieda tranzitorja fil-Gd fil-moħħ u jgħaddu minn tneħħija mill-ġisem bikrija," is-CHMP ikkunsidraha biżżejjed sabiex tirrifletti l-osservazzjoni li l-kejl ta' gadolinium fil-moħħ fuq perjodi itwal wera differenzi bejn l-aġenti lineari u makroċikliċi f'termini ta' akkumulazzjoni maż-żmien. Għalhekk din id-dikjarazzjoni ma tinzammx.

Is-CHMP kompli jikkunsidra d-dikjarazzjoni li tindirizza l-ħsara potenzjali assoċjata mal-akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ: *"għalkemm ma ntwera l-ebda effett newroloġiku avvers, bħal disturbi konjittivi jew tal-moviment, li jiġi kkawżat minn akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ, data ta' sigurtà fit-tul hija limitata. Effetti ta' ħsara u interazzjoni potenzjali ma' proċessi tal-marda huma possibbli fid-dawl tad-data li tappoġġja d-dekelazzjoni ta' aġenti lineari in vivo u t-tossicità magħrufa ta' gadolinium mhux kelatat abbażi ta' data mhux klinika"*. Meta jiġi kkunsidrat l-esponiment estensiv u n-nuqqas ta' riżultati avversi kliniċi jew mhux kliniċi tal-akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ, is-CHMP ikkunsidra li tali effetti ta' ħsara u interazzjoni potenzjali ma' proċessi tal-marda huma "possibbli" aktar milli "plawżibbli", peress li din tal-aħħar timplika potenzjal aktar qawwi għal ħsara; f'dan is-sens, "s'issa" tneħħiet ukoll.

Ir-raġuni dwar il-plaġek tal-ġilda "barra mill-NSF, hemm ukoll evidenza li riżultati ta' ħsara oħra huma assoċjati ma' esponiment għal GdCAs lineari, b'mod partikolari plaġek tal-ġilda assoċjati ma' gadolinium" hija bbażata fuq numru limitat ta' każijiet, u għalhekk is-CHMP ma kkunsidrahiex relevanti bħala raġuni għas-sospensjoni ta' xi ftit mill-GdCAs lineari IV.

Fir-rigward tal-kondizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni, l-MAH għandu jippreżenta evidenza "li l-prodott (potenzjalment modifikat jew le) ma jgħaddix minn dekelazzjoni sinifikanti u ma jwassalx għaž-żamma ta' gadolinium fit-tessuti, inkluż il-moħħ fil-bnedmin", b'mod ġenerali, is-CHMP qabel ma' din il-proposta, madankollu kkunsidra li huwa meħtieġ li tiġi ċċarata t-tifsira ta' din il-kondizzjoni sabiex jiġi evitat nuqqas ta' fehim. Għalhekk il-kondizzjoni m'għandhiex issemmi "inkluż l-imħuħ fil-bniedem."

Barra minn hekk, is-CHMP ħa l-opportunità li jiċċara li tossicitajiet ta' gadolinium mhux kelanti diskussi fis-sezzjoni mhux klinika tar-raġunijiet xjentifiċi hawn fuq ġew osservati b'GdCAs fil-ġilda u f'tessuti oħra (li jwasslu għal NSF u plaġek tal-ġilda), li huma kkunsidrati li huma relatati ma' Gadolinium rilaxxat mill-kelat. Barra minn hekk, is-CHMP innota li t-tibdil fil-fuljett ta' tagħrif għal Multihance (gadobenic acid) ma kienx ġie implimentat b'mod shiħ fir-rapport ta' valutazzjoni tal-PRAC; il-formulazzjoni korretta hija pprovduta fl-Anness għal din l-opinjoni.

# Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

## Billi

- Data dwar l-istabbiltà, kif ukoll studji in vitro u mhux kliniċi, juru li aġenti ta' kuntrast li fihom gadolinium, (GdCAs) lineari jirrilaxxaw gadolinium mill-molekuli ligandi sa limitu akbar mill-aġenti makroċikliċi.
- Gadolinium tkejjel fil-moħħ, kemm indirettament minn studji li juru żidiet fl-intensità tas-sinjal, kif ukoll direttament minn studji li jkejju l-koncentrazzjonijiet ta' gadolinium bi spettrometrija tal-massa, inkluż metodi li jippermettu lokalizzazzjoni fil-moħħ (LA-ICP-MS) u separazzjoni ta' speċi ta' Gd (GPC-MS).
- Abbażi ta' data mhux klinika u klinika, kemm l-aġenti lineari kif ukoll l-aġenti makroċikliċi għandhom l-abbiltà li jiddistribwixxu fil-moħħ. Madankollu, wara l-użu tal-aġenti lineari, gadolinium jinżamm għal żmien itwal f'livelli li jitkejju u jipersisti sa sena jew aktar.
- Għalkemm ma ntwera l-ebda effett newroloġiku avvers, bħal disturbi konjittivi jew tal-moviment, li jiġi kkawżat minn akkumulazzjoni ta' gadolinium fil-moħħ, id-data ta' sigurtà fit-tul hija limitata. Effetti ta' ħsara u interazzjoni potenzjali ma' proċessi tal-marda huma possibbli fid-dawl ta' data li tappoġġja d-dekelazzjoni ta' aġenti lineari in vivo u t-tossicità magħrufa ta' gadolinium mhux kelanti bbażat fuq data mhux klinika.
- L-akkumulazzjoni ta' gadolinium giet irrapportata wkoll f' medda ta' tessuti oħra inkluż il-fwied, il-kliwi, il-muskoli, il-ġilda u l-għadam fi studji mhux kliniċi u kliniċi. L-evidenza tissuġġerixxi b'mod qawwi korrelazzjoni bejn il-potenzjal għal rilaxx ta' gadolinium mill-ligand u l-limitu taż-żamma f'dawn it-tessuti u l-organi.
- Il-GdCAs lineari huma assoċjati ma' riskju kbir ta' NSF, għalkemm miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju attwali jidhru li huma effettivi abbażi ta' rappurtar spontanju ta' reazzjoni avversa għal medicina.
- Studji kliniċi, kemm ta' osservazzjoni kif ukoll ta' intervent, sabiex jindirizzaw b'mod sħiħ it-tħassib serju ta' effetti newroloġiċi potenzjali mhumiex meqjusa fattibbli f'perjodu ta' żmien raġjonevoli. Dan minħabba li l-medda ta' riżultati potenzjali ta' interess, ir-rekwiżit għal segwitu fit-tul, u l-eteroġenità tal-popolazzjoni tal-pazjenti li tgħaddi mill-MRI.
- Is-CHMP ikkunsidra opzjonijiet għall-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju. Madankollu, peress li ma seta' jiġi identifikat l-ebda grupp ta' pazjenti speċifiku b'riskju inqas ta' akkumulazzjoni fil-moħħ jew b'livell ta' limitu sigur għaž-żamma fil-moħħ, ir-restrizzjoni tal-użu ta' GdCAs lineari għal ċerti indikazzjonijiet jew għal ċerti gruppi ta' pazjenti giet ikkunsidrata bħala waħda mhux xierqa. Is-CHMP ikkonkluda wkoll li kien hemm diffikultajiet prattiċi għal restrizzjoni effettiva tan-numru tad-dożi mogħtija matul il-ħajja ta' pazjent.
- Is-CHMP ikkunsidra li r-riskju relatat ma' GdCAs ġol-vini lineari gadobenic acid (fl-indikazzjonijiet kollha minbarra fl-immagni tal-fwied), adodiamide, gadopentetic acid, u gadoversetamide, meta jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà kollu, inkluż ir-riskju potenzjali addizzjonali ta' ħsara minn akkumulazzjoni fil-moħħ u f'tessuti oħra, huwa akbar mill-benefiċċji.
- Is-CHMP ikkunsidra li l-aġenti ġol-vini lineari, Multihance (gadobenic acid) u Primovist (gadoxetic acid), jgħaddu minn assorbiment mill-fwied, u għalhekk għandhom utilità klinika għal leżjonijiet tal-fwied vaskularizzati ħażin, speċjalment fl-immagni ta' fażi mdewma, li ma jistgħux jiġu studjati b'mod adegwat b'aġenti mingħajr assorbiment mill-fwied u li għalhekk jippermettu dijanjozi bikrija ta' mard potenzjalment ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra li l-benefiċċji ta'

gadobenic acid u gadoxetic acid huma akbar mir-riskji relatati ma' dawn il-prodotti fil-kuntest tal-immaġni tal-fwied.

- Fir-rigward ta' Magnevist (gadopentetic acid) għal injezzjoni intraartikulari, fid-dawl tad-doża l-baxxa, il-potenzjal limitat għal esponiment repetut għall-pazjenti u n-nuqqas ta' evidenza tal-akkumulazzjoni fil-moħħ, is-CHMP ikkunsidra li l-benefiċċji ta' dan il-prodott huma akbar mir-riskji tiegħu.

## Konkluzjoni globali

Bħala konsegwenza, is-CHMP, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom gadobutrol ġol-vini, gadoteric acid, gadoteridol, gadoxetic acid, gadobenic acid ġol-vini fl-indikazzjoni tal-immaġni tal-fwied, gadoteric acid intraartikulari u gadopentetic acid intraartikulari jibqa' favorevoli soġġett għal emendi li ntlafhaq qbil dwarhom fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom gadobutrol ġol-vini, gadoteric acid, gadoteridol, gadoxetic acid, gadobenic acid ġol-vini fl-indikazzjoni tal-immaġni tal-fwied, gadoteric acid intraartikulari u gadopentetic acid intraartikulari.

Barra minn hekk, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali ġol-vini li fihom gadodiamide, gadopentetic acid, u gadoversetamide m'għadux favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali ġol-vini li fihom gadodiamide, gadopentetic acid, u gadoversetamide.

Biex titneħħa s-sospensjoni ta' prodotti mediċinali ġol-vini li fihom gadodiamide, gadopentetic acid, u gadoversetamide, id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu/għandhom jippreżenta(w) evidenza:

- għal benefiċċji klinikament importanti li bħalissa mhumiex stabbiliti f'popolazzjoni jew f'indikazzjoni identifikata u li huma akbar mir-riskji relatati mal-prodott.
- jew li l-prodott (potenzjalment modifikat jew le) ma jgħaddix minn dekelazzjoni sinifikanti u ma jwassalx għaž-żamma ta' gadolinium fit-tessuti.

Barra minn hekk, is-CHMP qabel li għandha tintbagħat komunikazzjoni mill-MAHs lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa permezz ta' DHPC konġunta, li l-MAHs qablu dwarha.