

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In overeenstemming met artikel 107k van Richtlijn 2001/83/EG bestudeerde het CHMP de aanbeveling van het PRAC die op 6 juli 2017 was vastgesteld.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Achtergrond

Gadolinium-bevattende contrastmiddelen (GdCA's) zijn complexen van paramagnetisch gadolinium (III) met verschillende typen organische chelaatvormers. Ze worden gebruikt voor contrastverbetering bij magnetische-resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) en magnetische-resonantieangiografie (MRA). GdCA's kunnen worden ingedeeld op basis van structuur: lineair (gadodiamide, gadopentetinezuur, gadobeenzuur, gadoxetinezuur, gadoversetamide) of macrocyclisch (gadoteridol, gadobutrol, gadoteerzuur) en op basis van de totale lading op het gevormde complex (ionisch of niet-ionisch).

In een eerdere verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG die werd afgerond in 2010 concludeerde het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) dat het gebruik van GdCA's het risico op nefrogene systemische fibrose (NSF) met zich meebracht, een ernstig en levensbedreigend syndroom met fibrose van de huid, gewrichten en inwendige organen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het CHMP concludeerde dat het risico op NSF verschilt voor de verschillende gadolinium-bevattende contrastmiddelen, waardoor GdCA's kunnen worden ingedeeld in drie risicogroepen voor NSF (hoog risico, middelmatig risico en laag risico).

Sinds de afronding van de verwijzing zijn verschillende onderzoeken bij dieren en mensen gepubliceerd waaruit accumulatie van gadolinium blijkt na toediening van GdCA's in weefsels zoals lever, nier, spier, huid en bot. Bovendien is uit recente publicaties gebleken dat gadolinium ook accumuleert in de hersenen.

In januari 2016 beoordeelde het PRAC in het kader van een PSUSA-procedure alle beschikbare literatuur en gegevens met betrekking tot de accumulatie van gadolinium in de hersenen en adviseerde het vermeldingen dat de producten de intacte bloed-hersensbarrière niet passeren uit de productinformatie van alle GdCA's te verwijderen. De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werden ook verzocht de veiligheidsspecificaties in de risicobeheerplannen voor deze producten bij te werken met deze bevindingen. Het PRAC was echter van oordeel dat de kennis over hersenaccumulatie en de klinische gevolgen ervan in het passende kader verder moesten worden onderzocht, waardoor een beoordeling op EU-niveau vereist was.

De Europese Commissie zette op 9 maart 2016 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het PRAC de invloed te beoordelen van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van gadolinium-bevattende geneesmiddelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC bestudeerde alle beschikbare gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelen die gadodiamide, gadopentetinezuur, gadobeenzuur, gadoxetinezuur, gadoteridol, gadobutrol, gadoteerzuur en gadoversetamide bevatten binnen de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Voordelen

Het voordeel van GdCA's is aangetoond op basis van hun vermogen om de kwaliteit van beeldvorming voor MRI's te verbeteren ten opzichte van niet-verbeterde MRI-scans door ondersteuning van de diagnostische prestaties van deze scans bij de detectie van ziekte, prognose en patiëntenbehandeling om een bepaald klinisch resultaat te verkrijgen. Het is gebleken dat deze contrastverbetering van belang is voor de visualisatie van de anatomie, fysiologie en functionaliteit van veel verschillende gebieden van het lichaam en inwendige organen als onderdeel van een diagnostisch onderzoek naar een grote verscheidenheid van ziekten waaronder kanker, ontstekingsziekten en degeneratieve aandoeningen.

De goedgekeurde indicaties voor GdCA's zijn algemeen en hebben betrekking op de gehele-lichaamscan/beeldvorming, die alle organen omvat, met uitzondering van GdCA's met gerichte indicaties met betrekking tot de specifieke fysisch-chemische eigenschappen die de verbetering van specifieke kenmerken mogelijk maken.

Voor beeldvorming van de lever voorzien enkele GdCA's in de mogelijkheid van vertraagdefasebeeldvorming. Er zijn namelijk twee fasen van lever-MRI-verbetering met GdCA's:

- de dynamische fase, waarvoor alle goedgekeurde GdCA's verbetering van leverbeeldvorming kunnen opleveren;
- de vertraagde fase, die berust op selectieve opname van een GdCA door hepatocyten die in werking zijn, met als gevolg verbetering en visualisatie van het normale leverparenchym met verbetering van de afbakening en detectie van laesies zoals cysten en hepatocellulaire carcinomen.

Het is gebleken dat bij twee lineaire GdCA's, gadoxetinezuur en gadobeenzuur, sprake is van een opname door hepatocyten en ze zijn de enige leverspecifieke middelen die voor zowel de dynamische- als de vertraagdefasebeeldvorming kunnen zorgen. Dit is een klinisch relevant voordeel aangezien ze zorgen voor verbetering van dynamischefase-leverbeeldvorming voor sterk doorbloede leverlaesies en ook detectie van laesies mogelijk maken die alleen zichtbaar zijn in de vertraagde fase.

Gadoxetinezuur heeft een aanzienlijke leveropname, wordt toegediend in een lage dosis (0,025 mmol/kg lichaamsgewicht) en heeft een korte tijd tot vertraagdefasescanning (20 minuten). Het heeft klinisch nut bewezen bij beeldvorming van de lever. Er wordt daarom geoordeeld dat gadoxetinezuur voor patiëntenbehandeling een bijkomend voordeel oplevert met een blootstelling aan gadolinium die tot een minimum wordt beperkt door de lage toegediende dosis, de zeer substantiële opname door de lever en de korte tijd tot de vertraagdefasescanning.

Het is gebleken dat gadobeenzuur ook klinisch nut heeft bij de lever en, zij het in mindere mate, door de lever wordt opgenomen, in een hoge dosis (0,05 mmol/kg lichaamsgewicht) nodig is en een lange tijd nodig heeft tot aanvang van vertraagdefasebeeldvorming (40 minuten).

Daarnaast zijn twee GdCA-producten, gadopentetinezuur en gadoteerzuur, goedgekeurd als formuleringen voor intra-articulaire toediening voor magnetische-resonantieartrografie en ze kunnen specifieke laesies verbeteren. Ze worden in lage concentraties toegediend, ongeveer een factor 200 lager dan de GdCA-producten voor intraveneus gebruik, en de kans dat patiënten grote aantallen herhaalde blootstellingen krijgen is minder voor de MR-artrografie-indicatie dan voor de indicaties voor het intraveneuze product.

Risico's

Niet-klinische gegevens

Toxiciteit van gadolinium dat niet in chelaatvorm is

In niet-klinische onderzoeken is gebleken dat gadolinium dat niet in chelaatvorm is toxisch is, met effecten zoals celnecrose, fibrose en laesies verband houdend met minerale afzetting. In een in-vitro-onderzoek met rattenneuronen werd gadolinium-geïnduceerde cytotoxiciteit via oxidatief letsel gerapporteerd. Daarnaast zijn toxiciteiten waargenomen met GdCA's in andere organen, zoals de nier (met NSF tot gevolg) en huid (met huidplaques tot gevolg), die worden geacht verband te houden met gadolinium dat is vrijgekomen uit het chelaat.

Afzetting van gadolinium in de hersenen

Er is momenteel een cumulatieve hoeveelheid bewijs in de literatuur dat gadolinium in de hersenen wordt afgezet. Er zijn verschillende publicaties met ratmodellen die een T1-gewogen signaalverbetering in de diepe cerebellaire kernen (DCN) - het equivalent van de nucleus dentatus (DN) bij mensen - hebben aangetoond na toediening van lineaire middelen. Verbetering na gadobenaat-dimeglumine (Multihance) of gadopentetaat-dimeglumine (Magnevist) bleek progressiever in vergelijking met gadodiamide. Deze verbetering werd niet waargenomen met gadoteraat-meglumine (Dotarem).

In verder onderzoek is getracht de mate van afzetting van gadolinium in de hersenen te karakteriseren en te kwantificeren. In onderzoek met ratten was resterend Gd dat in rattenhersenen werd aangetroffen na herhaalde toediening van lineaire GdCA's aanwezig in ten minste 3 aparte vormen - oplosbare kleine moleculen, vermoedelijk intact GdCA, oplosbare macromoleculen en een grotendeels onoplosbare vorm. De in hersenen oplosbare fracties van dieren die lineaire middelen kregen bevatten een deel macromoleculen; gadolinium-gebonden macromoleculen werden niet gedetecteerd in de hersenen van dieren die macrocyclische middelen kregen. Er bleek dat met gadodiamide de grootste hoeveelheid gadolinium in rattenhersenweefsel werd gevonden, gevolgd door gadobenaat en gadopentetaat.

Een rattenonderzoek bevestigde ook de bevinding dat de dosisafhankelijke concentratie van Gd in de hersenen voor lineaire middelen waarschijnlijk verband hield met cumulatieve dosering en niet met een enkele grote of herhaalde kleine doseringen.

Gegevens uit niet-klinische onderzoeken van hersenweefsel met elektronenmicroscopie (EM) hebben ook bewijs geleverd voor filamenteuze elektronendichte Gd-afzettingen in de gebieden waar T1-hyperintensiteit is waargenomen na toediening met gadodiamide.

Uit niet-klinisch bewijs blijkt ook dat met lineaire GdCA's gadolinium kan vrijkomen uit het chelerende ligand in de hersenen; met macrocyclische GdCA's wordt dit vrijkomen uit het chelerende ligand niet gezien. Gadolinium gebonden aan macromoleculen heeft naar verwachting een hogere relaxatie en zou in staat zijn een T1-gewogen signaal bij lage concentratie te genereren.

De precieze moleculaire vormen van het oplosbare macromoleculair gebonden Gd zijn niet bekend maar het is aannemelijk dat de macromoleculen zijn gebonden aan een uit het chelaat vrijgekomen Gd³⁺-ion.

De kans dat gadolinium in de hersenen vrijkomt is naar verwachting groter met de lineaire middelen, die een lagere kinetische en thermodynamische stabiliteit hebben en dus meer geneigd zijn gadolinium in het weefsel af te geven. Het is redelijk om te veronderstellen dat dechelatie van gadolinium uit

lineaire GdCA's kan plaatsvinden, waarna het aan macromoleculen in menselijke hersenen bindt, net als wat wordt waargenomen bij knaagdierhersenen.

Duur van gadoliniumretentie in de hersenen

Voor de lineaire middelen die zijn beoordeeld in niet-klinische onderzoeken is gebleken dat de T1-sig-naalintensiteit in de DCN ten minste 1 jaar aanhoudt zonder enige afname in intensiteit. Toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening van gadodiamide lieten zien dat de absolute lage concentraties van gadolinium in de hersenen 1 week na toediening werden waargenomen. De concentraties bleven laag na 20 weken en na 50 weken werd geen verdere verlaging waargenomen, wat erop wijst dat er sprake kan zijn van retentie van gadolinium in de hersenen op de lange termijn zonder aanwijzingen voor klaring tot 1 jaar. De aanwezigheid van Gd in de hersenen na de laatste toediening van andere lineaire middelen, gadopentetinezuur en gadobeenzuur, bleef ook op hetzelfde niveau na dezelfde tijdsduur.

Met macrocyclische middelen werd slechts een voorbijgaande toename in T1-sig-naalintensiteit en gadoliniumconcentratie waargenomen (gemeten met ICP-MS¹, waarbij de moleculaire vorm van Gd dus niet wordt onderscheiden). Uit een ander onderzoek bleek dat na één jaar de Gd-concentraties in de hersenen na toediening van gadoteerzuur, een macrocyclisch middel, een factor 30 lager zijn in vergelijking met gadodiamide (lineair).

Uit een ander onderzoek bleek dat toediening van de lineaire GdCA's gadodiamide en gadobeenzuur rechtstreeks in de hersen- en ruggenmergvloeistof (CSF) resulteerde in een verhoogde sig-naalintensiteit in de DCN bij ratten tot 5 weken na toediening. Het macrocyclische middel gadobutrol vertoonde na deze tijdsduur geen hyperintensiteit.

Uit de gegevens blijkt daarom dat lineaire middelen in de hersenen worden afgezet en worden vastgehouden en tot één jaar of langer aanwezig blijven. De gegevens lijken erop te wijzen dat macrocyclische middelen ook in de hersenen worden afgezet maar een voorbijgaande toename in Gd vertonen en al vroeg worden geklaard.

Klinische gegevens

Accumulatie in de hersenen

In meerdere onderzoeken met mensen is verscherping van de DN en globus pallidus (GP) bij niet-verbeterde scans waargenomen na eerder gebruik van lineaire GdCA's. Een aantal onderzoek heeft een correlatie tussen het aantal blootstellingen aan lineaire GdCA's en de veranderingen in sig-naalintensiteit aangetoond. Door dit verband wordt de interpretatie van de MRI-onderzoeken verder versterkt als bewijs dat accumulatie van gadolinium in de hersenen causaal verband houdt met blootstelling aan GdCA's.

De T1-sig-naalverbetering werd gedocumenteerd in verschillende niet-klinische en klinische onderzoeken, waarbij werd aangetoond dat de gegevens bij muizen, ratten en de mens consistent zijn, wat de robuustheid van de bevindingen van toenamen in sig-naalintensiteit bevestigt.

Er zijn recentere MRI-onderzoeken geweest die toenamen in sig-naalintensiteit in de hersenen in verband met macrocyclische GdCA's hebben gedocumenteerd, wat erop wijst dat deze middelen ook gadolinium in de hersenen kunnen afzetten. Deze onderzoeken hebben echter belangrijke beperkingen (zo konden de onderzoeken blootstelling aan lineair GdCA vóór de onderzoeksperiode niet uitsluiten) en daarom kan er op basis daarvan geen causaal verband met macrocyclische middelen worden vastgesteld.

¹ ICP-MS: Massaspectrometrie met inductief gekoppeld plasma

Uit gegevens van postmortem-weefselmonsters is gebleken dat de hoogste concentratie gadolinium in de hersenen werd waargenomen bij patiënten die een aantal keren waren blootgesteld aan gadodiamide, wat erop wijst dat het aantal ontvangen doses van invloed was op de afzetting van gadolinium. In het onderzoek werd ook gevonden dat veranderingen in signaalintensiteit sterk waren gecorreleerd met de hoeveelheid gadolinium die door ICP-MS werd gedetecteerd.

De klinische gevolgen op lange termijn van deze gadoliniumretentie zijn momenteel niet bekend. Hoewel nog niet is aangetoond dat door gadoliniumaccumulatie in de hersenen nadelige neurologische effecten worden veroorzaakt, zijn de langetermijnveiligheidsgegevens beperkt. Schadelijke effecten en mogelijke interactie met ziekteprocessen zijn aannemelijk gelet op stabiliteitsgegevens die wijzen op in-vivodechelatie van lineaire middelen en de bekende toxiciteit van niet-gecheleerd gadolinium. Op basis van de kennis van de functie van de aangedane hersengebieden (waaronder DN en GP) kunnen deze effecten onder meer effecten op de fijne motoriek of cognitieve stoornissen zijn, in het bijzonder bij degenen met een bestaande neurologische ziekte die deze voorvallen kan maskeren. Deze effecten kunnen vertraagd en subtiel zijn.

Bovendien bestaat er bezorgdheid dat gadoliniumafzetting bestaande ontstekingsziekten kan verergeren, aangezien accumulatie in ontstekingslaesies is waargenomen. Dit werd besproken met klinische deskundigen binnen een ad-hocdeskundigenbijeenkomst die een mogelijk verband bevestigden, maar dit is nog niet aangetoond. De deskundigen stelden ook dat het aannemelijk is dat nadelige klinische gevolgen in verband kunnen worden gebracht met gadoliniumretentie in de hersenen.

Er is ook bezorgdheid dat gadoliniumafzettingen in sommige weefsels, in het bijzonder bot, in een later stadium kunnen vrijkomen, bijvoorbeeld tijdens afname van de botdichtheid tijdens het ouder worden of de zwangerschap/borstvoeding, waardoor patiënten aan meer systemische verdeling van gadolinium worden blootgesteld.

Invloed van nierinsufficiëntie

De belangrijkste uitscheidingsweg voor GdCA's is via de nieren, en een langdurige eliminatietijd als gevolg van een ernstig verstoorde nierfunctie kan in theorie de kans op accumulatie in hersenweefsel verhogen.

De beschikbare gegevens bij mensen ondersteunen een conclusie dat, hoewel een verstoorde nierfunctie geen noodzakelijke eerste vereiste is voor toenamen in signaalhyperintensiteit in de hersenen, een verstoorde nierfunctie wel de mate van hersenaccumulatie en signaalhyperintensiteit doet toenemen.

Het is ook bekend dat nierinsufficiëntie de langetermijnretentie van Gd bij ratten doet toenemen, wat in lijn is met de neiging van GdCA's Gd af te geven in vivo. Herhaalde toediening van gadodiamide bij ratten met nierfalen ging gepaard met een toename in het T1-hypersignaal in de diepe cerebellaire kernen ten opzichte van controles met een normale nierfunctie.

Daarom kan worden geconcludeerd dat nierinsufficiëntie geen vereiste is voor Gd-afzetting, maar het kan echter de hoeveelheid Gd die in de hersenen wordt afgezet verhogen.

Andere veiligheidsaspecten

Nefrogene systemische fibrose (NSF)

Het vrijkomen van gadolinium bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan resulteren in nefrogene systemische fibrose (NSF), een ernstig en levensbedreigend syndroom met fibrose van de huid, gewrichten en inwendige organen. Bij alle GdCA's treedt enige mate van niereliminatie op, variërend

van 50% voor gadoxetinezuur tot 100% van de meeste andere van de klasse. De eliminatie van GdCA's is daarom verminderd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een langdurige eliminatietijd bij patiënten met nierinsufficiëntie en het vrijkomen van gadolinium uit GdCA's zijn de voornaamste factoren die bijdragen aan de ontwikkeling van NSF.

Gadolinium-bevattende producten zijn gestratificeerd op risicocategorie voor NSF, en waarschuwingen en beperkingen over het gebruik van de producten met een hoger risico op NSF bij patiënten met een verstoorde nierfunctie zijn opgenomen in de productinformatie, waaronder contra-indicatie van de producten met een hoog risico op NSF bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierletsel (AKI) en een overstap op het gebruik van risicoarme producten.

Lineaire GdCA's gaan gepaard met een significant risico op NSF. De ingevoerde risicobeperkende maatregelen blijken effectief op basis van jaaroverzichten van spontane case-reports.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid of anafylactoïde reacties met GdCA's kunnen zich manifesteren als een reeks klinische klachten en symptomen. Veel ervan zijn vaak voorkomende maar kenmerkend niet-ernstige reacties, zoals uitslag, urticaria (netelroos) en flushing (rood worden van de huid). Het absolute percentage van overgevoeligheidsreacties met GdCA's is laag: ongeveer 0,01% tot 0,001% werd gerapporteerd in de onderzoeken naar percentages van overgevoeligheidsreacties. Deze reacties zijn voor het merendeel niet ernstig, terwijl een zeer klein percentage van de patiënten ernstige overgevoeligheidsreacties krijgt. Er zijn geen sterke aanwijzingen voor een echt verschil in het percentage van overgevoeligheidsreacties of andere acute reacties in verband met GdCA's of voor een verschil in het percentage van bijwerkingen met een fataal resultaat in de klasse.

Gadolinium-geassocieerde plaques

Bij patiënten die verder geen symptomen of klachten hebben van nefrogene systemische fibrose zijn met enkele gadolinium-bevattende contrastmiddelen gadolinium-geassocieerde plaques met verharde plekken gerapporteerd na histologisch onderzoek.

Haalbaarheid van klinische onderzoeken

Het PRAC bestudeerde uit te voeren mogelijke klinische onderzoeken om ten volle tegemoet te komen aan de ernstige bezorgdheid over aannemelijke neurologische effecten. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat deze onderzoeken haalbaar zijn met het oog op de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie die MRI ondergaat.

Observationele klinische onderzoeken hebben beperkingen omdat methoden voor meting van nadelige cognitieve of motorische neurologische resultaten mogelijk niet in standaardmethoden te vangen zijn of niet routinematig te meten zijn, en mogelijk noch betrouwbaar noch valide zijn.

Interventionele klinische onderzoeken waarin de verschillende producten worden vergeleken kunnen onethisch worden geacht.

Voor de opzet van een toekomstig klinisch onderzoek naar de langetermijnveiligheid van GdCA's bij patiënten zouden grote aantallen patiënten nodig zijn om voldoende kracht te krijgen om kleine nadelige effecten op de cognitie (cognitieve stoornissen) of fysieke capaciteiten (fijne motoriek) te kunnen detecteren. Het is onwaarschijnlijk dat deze langetermijnveiligheidsonderzoeken binnen een redelijke tijdsduur haalbaar zijn.

Risicobeperkende maatregelen

Om het risico op Gd-accumulatie in de hersenen en de mogelijke geassocieerde schade met betrekking tot lineaire GdCA's tot een minimum te beperken bestudeerde het PRAC mogelijkheden voor risicobeperkende maatregelen zoals waarschuwingen in de SPC, contra-indicaties en andere bijkomende risicobeperkende maatregelen.

Op basis van de beschikbare gegevens kon geen specifieke patiëntengroep waarbij geen Gd-retentie in de hersenen zou optreden worden geïdentificeerd aangezien zowel kinderen als volwassenen naar verwachting accumulatie van Gd in de hersenen vertonen. Het PRAC was ook niet in staat een veilige drempelwaarde te definiëren voor blootstelling aan gadolinium en retentie van gadolinium in de hersenen of een tijdsduur te definiëren waarin een mogelijk nadelig effect tijd zou hebben zich te manifesteren.

Het PRAC was daarom van oordeel dat beperking van het gebruik van lineaire GdCA's tot bepaalde indicaties of tot bepaalde groepen patiënten niet gerechtvaardigd zou zijn en patiënten daarmee nog steeds het risico lopen op gadoliniumaccumulatie in de hersenen en dat risicobeperkende maatregelen zoals waarschuwingen in de SPC of andere contra-indicaties de blootstelling aan lineaire GdCA's niet zouden beperken aangezien voor gadoliniumaccumulatie in de hersenen geen veilige concentratie is vastgesteld.

Het PRAC bestudeerde ook beperking van het aantal doses voor patiënten en concludeerde dat er aan beperking van het aantal doses praktische problemen kleven aangezien het niet mogelijk is te weten te komen welk contrastmiddel een patiënt eerder toegediend heeft gekregen en het niet mogelijk is te zorgen voor effectieve beperking van het toegediende aantal doses tijdens het hele leven van een patiënt.

Baten-risicoverhouding

Intraveneuze lineaire gadolinium-bevattende contrastmiddelen (GdCA's)

In het licht van (a) het bewijs dat erop wijst dat lineaire GdCA's Gd afgeven uit hun chelerende ligandmoleculen door de lage kinetische en thermodynamische stabiliteit; (b) de bekende toxiciteit van niet-gecheleerd gadolinium; (c) de gegevens die ondersteunen dat lineaire GdCA's zich kunnen verdelen en accumuleren in de hersenen; (d) het feit dat lineaire GdCA's tot één jaar of langer worden vastgehouden en aanwezig blijven in de hersenen; en (e) de afzetting in andere weefsels met gerelateerde schade; was het PRAC van oordeel dat er redelijke en serieuze zorgen zijn gerezen met betrekking tot het mogelijke risico op neurologische schade in verband met de accumulatie van gadolinium in de hersenen. Gelet op de aangedane hersengebieden (waaronder DN en GP) kunnen mogelijke neurologische effecten onder meer effecten op de fijne motoriek of cognitieve stoornissen zijn, in het bijzonder bij patiënten met een bestaande neurologische ziekte die deze voorvallen kan maskeren.

Om tegemoet te komen aan de ernstige bezorgdheid over de mogelijke neurologische effecten bestudeerde het PRAC de haalbaarheid van klinische veiligheidsonderzoeken, zowel observationeel als interventioneel, en concludeerde het dat deze niet haalbaar zijn binnen een redelijke tijdsduur.

Verder was het zo dat aangezien er geen specifieke patiëntengroep met een lager risico op accumulatie in de hersenen of een veilige drempelwaarde voor retentie in de hersenen kon worden geïdentificeerd, de beperking van het gebruik van lineaire GdCA's tot bepaalde indicaties of bepaalde groepen patiënten niet passend werd geacht. De beperking van het toegediende aantal doses tijdens het hele leven van een patiënt brengt bovendien praktische problemen met zich mee en zou daarom niet effectief zijn.

Rekening houdend met de ernstige bezorgdheid over de mogelijke neurologische schade, afzetting in andere weefsels en de mogelijke risico's ervan, en de al geïdentificeerde risico's verbonden aan het gebruik van lineaire GdCA's (waaronder het significante risico op NSF en de gadolinium-geassocieerde plaques) was het PRAC daarom van oordeel dat het voordeel wat betreft verbetering van MR-beelden niet groter is dan de bekende en mogelijke risico's van deze producten.

Het PRAC bestudeerde ook de twee lineaire GdCA's, gadoxetinezuur en gadobeenzuur, in de indicatie voor leverbeeldvorming. Bij deze producten is sprake van een opname door hepatocyten en ze kunnen naast de dynamischefasebeeldvorming zorgen voor een vertraagdefasebeeldvorming voor sterk doorbloede leverlaesies en zo laesies detecteren die alleen zichtbaar zijn in de vertraagde fase.

Voor gadobeenzuur zijn op basis van de beschikbare onderzoeken geen verschillen in relaxatie, beeldkwaliteit en technische prestaties vast te stellen. Gadobeenzuur wordt opgenomen door de lever. Gezien de mate van opname door de lever, de benodigde hoge dosis (0,05 mmol/kg lichaamsgewicht) en de lange tijd tot de aanvang van de vertraagdefasebeeldvorming (40 minuten) was het PRAC echter van oordeel dat het voordeel van gadobeenzuur-bevattende producten in alle goedgekeurde indicaties die de leverbeeldvorming omvatten niet groter is dan de mogelijke en geïdentificeerde risico's verbonden aan het gebruik van dit product.

Voor het lineaire middel gadoxetinezuur dat klinisch nut heeft bewezen bij leverbeeldvorming gezien de substantiële leveropname ervan, de toediening ervan in een lage dosis (0,025 mmol/kg lichaamsgewicht) en de korte tijd tot de vertraagdefasescanning (20 minuten) was het PRAC van oordeel dat het middel voor patiëntenbehandeling een bijkomend voordeel oplevert met een blootstelling aan gadolinium die tot een minimum wordt beperkt door de lage toegediende dosis en de korte tijd tot de vertraagde fase. Het voordeel van gadoxetinezuur is daarom groter dan het risico ervan.

Macrocyclische GdCA's

Macrocyclische GdCA's hebben een zeer laag risico op retentie van gadolinium in weefsels, zijn zeer stabiel en hebben een laag risico op dechelatie. Hoewel met deze middelen accumulatie in termen van T1w-siginaalintensiteitstoename en gadolinium gemeten in de hersenen (waarschijnlijk in de vorm van het intacte GdCA-molecuul) op korte termijn is gezien, werd geen langetermijnpersistentie in de hersenen waargenomen. Voor deze producten was het PRAC van oordeel dat het risico kan worden beheerd door beperking van het gebruik, in de laagste dosis die voldoende verbetering oplevert voor diagnostische doeleinden en door passende waarschuwing in de productinformatie om de kans op accumulatie van gadolinium in de hersenen en andere organen en weefsels tot een minimum te beperken.

Daarnaast gaan macrocyclische middelen gepaard met een laag risico op NSF.

In het licht van het bovenstaande was het PRAC van oordeel dat de voordelen van macrocyclische middelen groter zijn dan de risico's ervan.

Intra-articulaire GdCA-producten

Intra-articulaire producten die gadopentetinezuur en gadoteerzuur bevatten worden in zeer lage doses toegediend en brengen een laag risico op weefselaccumulatie met zich mee. Bovendien is herhaald gebruik van deze producten zeer onwaarschijnlijk. Het PRAC was daarom van oordeel dat de voordelen van deze producten groter zijn dan de risico's ervan.

Heronderzoeksprocedure

Nadat het advies van het PRAC tijdens de PRAC-bijeenkomst van maart 2017 was vastgesteld, gaven twee vergunninghouders (Bracco en GE Healthcare) aan het niet eens te zijn met het oorspronkelijke advies van het PRAC.

Het PRAC bevestigde dat het het geheel van de door de vergunninghouders in het kader van de de oorspronkelijke verwijzingsprocedure overgelegde gegevens in aanmerking had genomen. Desondanks, en gezien de gedetailleerde redenen die door de vergunninghouders zijn overgelegd, voerde het PRAC een nieuwe beoordeling van de beschikbare gegevens uit in het kader van het heronderzoek.

Conclusies van het PRAC over de redenen voor heronderzoek

Het PRAC bestudeerde de gedetailleerde redenen zoals binnen deze heronderzoeksprocedure ingediend door de vergunninghouders en de wetenschappelijke gegevens die aan deze redenen ten grondslag liggen.

Accumulatie van Gd in de hersenen

Met betrekking tot de bewering dat er vrijwel geen Gd uit gadodiamide in het lichaam vrijkomt, merkte het PRAC op dat Gd bij 37 °C in menselijk serum snel dissocieert van zijn chelaatvormer in vitro (Frenzel et al. 2008). Het PRAC achtte het zeer onwaarschijnlijk is dat de afgifte van Gd uit gadodiamide in vivo langzamer is dan in vitro. Voor een hogere in-vivostabiliteit dan in-vitrostabiliteit zou de aanwezigheid van stabiliserende middelen in vivo nodig zijn, maar de vergunninghouder heeft geen doorslaggevend bewijs overgelegd dat toename van de stabiliteit van het Gd-complex in het lichaam bevestigt.

Veel preparaten, met name lineaire Gd-bevattende contrastmiddelen, bevatten vrije chelaatvormer in overmaat om snel vrijgekomen Gd te kunnen afvangen. Dit geeft duidelijk aan dat mogelijke dechelatie in het lichaam een erkend verschijnsel is. In het lichaam kan spontane afgifte van Gd uit de chelaatvormer, competitie van Gd met andere metalen (bijv. in metaalrijke gebieden van de hersenen) en competitie van de chelaatvormer met andere chelaatvormers (bijv. macromoleculen) optreden. In het bijzonder zink, koper en ijzer (Frenzel et al., 2008) worden beschreven als competitieve metalen die Gd kunnen vrijmaken; glycosaminoglycanen zoals heparine kunnen Gd binden en het zo uit de farmacologische chelaatvormer verwijderen. Deze effecten kunnen in vitro worden nagebootst en zullen de stabiliteit van het GdCA-complex in vivo verminderen.

Met betrekking tot de validiteit van een ex-vivoverdelingsonderzoek door Frenzel et al (2017) erkende het PRAC dat het onderzoek niet bijdraagt aan het inzicht in welke vorm precies Gd-bevattende contrastmiddelen in het lichaam worden opgeslagen. Het PRAC was echter van oordeel dat het onderzoek in lijn met andere onderzoeken bevestigt dat lineaire chelaatvormers leiden tot een hogere hoeveelheid opgeslagen Gd en dat er verschil bestaat tussen lineaire en macrocyclische chelaatvormers met betrekking tot binding aan onoplosbare macromoleculen. Bijgevolg wordt in verscheidene experimenten (waaronder Port et al 2009, Sieber et al. 2008) een vrij zwakke binding van lineaire chelaatvormers aan Gd duidelijk en dit maakt het onwaarschijnlijk dat het complex in vivo volledig stabiel is.

Met betrekking tot de bewering van de vergunningshouder dat lineaire GdCA's geen sterkere Gd-retentie veroorzaken en geen langzamere afgifte uit hersenweefsels vertonen in vergelijking met macrocyclische GdCA's was het PRAC van oordeel dat het onderzoek van McDonald et al. (2017), dat

T1-hyperintensiteit bevestigt in de laterale nucleus dentatus bij ratten 1 week na toediening van macrocyclische middelen (Gadovist en Prohance), enkele tekortkomingen heeft:

- Slechts een klein signaal werd in een hersengebied gedetecteerd dat McDonald et al. aanzagen voor de nucleus dentatus (DN), maar deze toekenning is niet overtuigend als wordt gekeken naar de getoonde figuren.
- De vorm en grootte van het T1-signaal verschilt aanzienlijk van de signaalvorm die in twee andere recente publicaties wordt gerapporteerd (Jost et al., 2016 en Robert et al., 2015) en het is niet helemaal duidelijk of het gebied van verbeterd signaal inderdaad correspondeert met de DN of andere gebieden in de hersenen.
- De Gd-retentie werd vrij vroeg bestudeerd (één week) na staking van de behandeling, zodat gedetecteerd Gd mogelijk niet in de vorm is als na langdurige opslag. Smith et al. 2017 beschreven dat opgeslagen Gd nog steeds afneemt na één week zodat er blijkbaar een tijdelijk opgeslagen pool bestaat die verschilt van het materiaal dat langdurig blijft bestaan.
- De vrij hoge en bijzonder sterk variabele Gd-concentratie in weefsel bij controledieren die zoutoplossing kregen. Alle dieren hadden water van dezelfde bron moeten krijgen.
- Bovendien werden met transmissie-electronenmicroscopie (TEM) dichte afzettingen in verscheidene weefsels gedetecteerd na toediening van GdCA, die werden beschouwd als Gd-afzettingen. Het is niet helemaal duidelijk hoe betrouwbaar de methode van Gd-kwantificering in weefsel was.
- Bij controles die met zoutoplossing waren behandeld werden hoge Gd-concentraties met hoge interindividuele variabiliteit gedetecteerd. De auteurs konden hiervoor geen goede uitleg geven. Er dient te worden opgemerkt dat McDonald et al. (2017) zeer weinig Gd-afzetting rapporteerden. Ze beschreven echter dat met TEM elektronendichte knobbels werden gevonden in de weefsels van met ProHance behandelde dieren die eerst werden aangezien voor Gd-afzettingen, blijkbaar omdat ze daar op leken. Niettemin bleek uit verdere analyse dat ze geen Gd bevatten, zodat een lage Gd-concentratie in weefsel werd verondersteld en er werd niet stilgestaan bij de vraag wat deze dichte structuren anders konden zijn. Bovendien was de standaarddeviatie van het Gd-gehalte in de hersenen buitengewoon hoog voor Gadovist. Deze waarnemingen laten de mogelijkheid open dat de gebruikte methode voor de Gd-bepaling onder bepaalde omstandigheden onbetrouwbaar is.

Met deze onzekerheden zijn conclusies over verschillend of vergelijkbaar gedrag van de verschillende contrastmiddelen die door McDonald et al. zijn bestudeerd niet mogelijk.

Het PRAC merkte ook op dat door McDonald et al. hoge GdCA-doses (20x2,5 mmol) waren getest en de onderzoeksduur relatief kort is (de totale doses die Frenzel et al 2017 hadden getest waren de helft lager dan die van McDonald et al (10x2,5 mmol), terwijl de tijdsduur tot de laatste weefselmonstername bij Frenzel et al 2017 24 dagen was, tegen 7 dagen bij McDonald 2017.)

Het PRAC was bijgevolg van oordeel dat het onderzoek van McDonald hun eerdere conclusies niet veranderde en merkte op dat dit standpunt ook wordt ondersteund door de ad-hocgroep van deskundigen die op 19 juni bijeenkwam.

Daarnaast werden in niet-klinische en klinische onderzoeken met massaspectrometrie lage concentraties lineaire gadoliniummiddelen evenals macrocyclische middelen gedetecteerd. In niet-klinische onderzoeken (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; ongepubliceerde onderzoeken van de vergunninghouder) waren de concentraties kenmerkend ongeveer een factor 10 hoger met lineaire middelen.

Gegevens van de klinische post-mortemonderzoeken zijn heterogeen en daarom zijn de concentraties moeilijk te vergelijken. Deze gegevens moeten echter worden gezien in de context van de niet-klinische onderzoeken, die hogere concentraties gadolinium in hersenweefsel na blootstelling aan lineaire GdCA's laten zien dan na blootstelling aan macrocyclische GdCA's. Uit niet-klinisch bewijs blijkt ook dat gadolinium kan vrijkomen uit het chelerende ligand in de hersenen met lineaire GdCA's; maar niet met macrocyclische GdCA's (Frenzel et al. 2017).

Op basis van de huidige kennis over gadoliniumafzetting in de hersenen zijn lineaire verbindingen in de hersenen in een grotere omvang gedetecteerd dan de macrocyclische verbindingen en ze blijken daar te worden opgeslagen in een vorm waarin ze niet vroeg kunnen worden geklaard. De lineaire verbindingen zijn daarom bijzonder persisterend in de hersenen. De klinische bevinding (bijv. Radbruch et al.) dat macrocyclische middelen geen T1-hyperintensiteit in de hersenen veroorzaken werd door andere groepen ook gevonden en kan daarom worden beschouwd als onderbouwd.

Samengevat kan worden gesteld dat het PRAC van oordeel was dat er geen nieuwe argumenten zijn die zijn eerdere standpunten dat de dechelatie van Gd en daarmee de lage stabiliteit van lineaire GdCA-complexen een belangrijke rol speelt in de weefselafzetting ervan, overtuigend in twijfel konden trekken.

Toxiciteit van accumulatie van Gd in de hersenen

De toxiciteit van GdCA's is voornamelijk toegeschreven aan de dissociatie van Gd van de chelaatcomplexen. Deze dissociatie zou verband houden met verschillen in de stabiliteit van de complexen tussen de verscheidene typen GdCA's (Spencer et al. 1997). Lanthanide-ionen zoals gadolinium kunnen binden aan Ca²⁺-bindende enzymen en verstoring inwerken op calciumkanalen door competitie met Ca²⁺ in cellulaire en biochemische processen, die kunnen leiden tot nadelige biologische effecten (Sherry et al. 2009).

Met betrekking tot niet-klinische onderzoeken is gebleken dat niet-gecheleerd gadolinium in de vorm van gadoliniumchloride toxisch is, met effecten zoals celnecrose, fibrose en laesies verband houdend met minerale afzetting (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), en in een in-vitro-onderzoek met rattenneuronen werd gadolinium-geïnduceerde cytotoxiciteit via oxidatief letsel gerapporteerd (Xia et al. 2011).

In het licht van beschikbare observationele gegevens die tot dusver geen risico bevestigden met betrekking tot Gd-accumulatie in de hersenen was het PRAC van oordeel dat:

- het belang van het onderzoek door Welk et al. (2016) beperkt is, en dat de conclusie dat de resultaten niet wijzen op een verband tussen blootstelling aan GdCA's en de ontwikkeling van parkinsonisme prematuur is. Het laat echter de complexiteit en problemen zien die gepaard gaan met de analyse van mogelijke neurologische effecten;
- de onderzoeksresultaten van het Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA)-onderzoek (McDonald et al. 2017, manuscript in voorbereiding) zijn beperkt door de kleine steekproefgrootten, relatief korte follow-up gezien de mogelijke langdurige effecten, het ontbreken van bespreking van gevoeligheid van de beoogde eindpunten met betrekking tot detectie van mogelijke nadelige effecten, het ontbreken van volledige gedetailleerde informatie over statistische methoden en hun robuustheid en zijn over het geheel genomen te beperkt om zekerheid te krijgen over de veiligheid van gebruik van GdCA's.

In het licht van het bovenstaande en de bewering over het gebrek aan klinisch bewijs van neurotoxiciteit door afgezet gadolinium was het PRAC van oordeel dat hoewel de klinische gevolgen van gadoliniumretentie in de hersenen op dit moment onbekend zijn of onduidelijk blijven,

ontbrekende of beperkte informatie van case-reports kan niet worden gezien als bewijs dat deze toxiciteit niet optreedt.

De gebieden van de hersenen waar de kans op hersenaccumulatie het grootst is zijn de nucleus dentatus en de globus pallidus. Deze gebieden zijn betrokken bij de regulatie van willekeurige en onwillekeurige beweging; bijwerkingen kunnen mogelijk onder meer bestaan uit voorvallen zoals ataxie, tremoren en andere bewegingsstoornissen. Nadelige effecten kunnen vertraagd zijn en kunnen subtiel zijn, waaronder effect op de fijne motoriek of cognitieve stoornissen, in het bijzonder bij degenen met een bestaande neurologische ziekte.

Orgaanspecifieke indicatie voor Omniscan

Gezien de bewering met betrekking tot de cardiale indicatie van Omniscan benadrukte het PRAC dat het hoofddoel van hartperfusiebeeldvorming de detectie van myocardischemie is bij patiënten met vermoedelijke coronaire hartziekte of cardiomyopathie. Perfusiebeeldvorming bij MRI wordt kenmerkend zowel in rust als tijdens farmacologische stress (bijvoorbeeld met adenosine of dipyridamol) uitgevoerd en maakt gebruik van een dynamischebeeldvormingstechniek waarbij de signaalintensiteit in het myocard wordt beoordeeld tijdens de doorgang van de contrastbolus. Cardiale MR omvattende perfusie en vertraagdefasebeeldvorming geeft relevante informatie wat betreft levensvatbaar weefsel bij verscheidene cardiovasculaire aandoeningen die nodig is voor onderzoek en behandeling van deze ziekten.

Met betrekking tot de bewering dat gadodiamide (Omniscan) een unieke indicatie voor myocardperfusiebeeldvorming heeft, was het PRAC van oordeel dat de indicatie voor gehele-lichaam-MRI beeldvorming van het hart omvat, met inbegrip van myocardperfusiebeeldvorming.

Deze conclusies zijn in lijn met het advies van de deskundigen dat op de ad-hocdeskundigenbijeenkomst werd uitgebracht, d.w.z. dat lineaire en macrocyclische middelen door elkaar heen kunnen worden gebruikt voor cardiale beeldvorming en dat er geen vastgesteld of waargenomen verschil is in hun klinische nut.

Populatiespecifieke indicatie voor Multihance

Met betrekking tot het gebruik van Multihance bij pediatrie patiënten werd opgemerkt dat, hoewel hepatocellulair carcinoom evenals gemetastaseerde laesies vaak voorkomen bij volwassenen, leverziekten bij kinderen eerder diffuus dan focaal zijn en tumoren zeldzaam zijn. Het PRAC concludeerde dat op basis van de beschikbare gegevens Multihance kan blijven worden gebruikt bij pediatrie patiënten voor vertraagdefasebeeldvorming van de lever.

Hogere relaxatie van Multihance

Met betrekking tot de beweerd hogere relaxatie van Multihance en daardoor een betere beeldverbetering en diagnostische prestaties dan andere GdCA's werd opgemerkt dat een hogere relaxatie die resulteert in een sterker signaal en een helderder beeld zich niet automatisch vertaalt in verschillen in diagnostische prestaties. Een conclusie dat er significante en klinisch relevante verschillen zijn in diagnostische prestaties tussen twee GdCA's moet daarom worden ondersteund door robuust bewijs van klinisch onderzoek, waaronder bewijs over een beter klinisch resultaat en patiëntenbehandeling, dat momenteel ontbreekt; de invloed op de diagnostische denkwijze en patiëntenbehandeling werd niet bewezen.

Het PRAC bestudeerde namelijk de resultaten van twee intra-individuele, cross-oververgelijkingen van 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht met Multihance versus 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht van twee werkzame vergelijkingsmiddelen (gadopentetaat-dimeglumine en gadodiamide) bij patiënten met

bekende of vermoedelijke hersen- of ruggenmergziekte die MRI van het centrale zenuwstelsel (CZS) ondergingen (MH-109, MH-130) en concludeerde dat de onderzoeken waren opgezet als een blinde vergelijking van MRI-beelden die met twee GdCA's naast elkaar waren verkregen en resultaten ten gunste van Multihance opleverden op basis van helderdere weergave van de beelden, maar niet duiden op enig verschil in de beschikbare diagnostische informatie of de invloed op de diagnostische denkwijze, patiëntenbehandeling of het klinische resultaat. In het bijzonder werd gesteld dat de invloed op de patiëntenbehandeling niet direct door de onderzoeksresultaten werd aangetoond.

Daarnaast was het PRAC met betrekking tot de SPC's van macrocyclische GdCA's (Dotarem, Prohance en Gadovist), waarin een hogere dosis bij CZS-beeldvorming ter verbetering van visualisatie en angiografie maar niet bij gehele-lichaambeeldvorming wordt aanbevolen, van oordeel dat klinisch relevante verschillen in diagnostische prestaties tussen Multihance en macrocyclische middelen moeten worden ondersteund door robuust bewijs van klinische vergelijkingsonderzoeken en niet een vergelijking van de goedgekeurde SPC's, die beperkingen kunnen hebben.

Met betrekking tot de bewering van een lager risico op cardiovasculaire bijwerkingen voor Multihance was het PRAC van oordeel dat niet-klinische gegevens alsmede beschikbare klinische gegevens niet wijzen op een verschil in cardiovasculair risico (waaronder verlenging van het QT-interval) binnen de middelen voor vertraagdefasebeeldvorming van de lever.

Overgevoeligheid

Met het oog op een mogelijk verschil in de frequentie van overgevoeligheidsreacties gaf het PRAC aan dat dit bekende, niet vaak voorkomende reacties zijn voor alle GdCA's. Ondanks wereldwijd gebruik zijn ernstige bijwerkingen zeldzaam; urticaria is de meest voorkomende manifestatie. Sterfgevallen zijn zeer zeldzaam. Hoewel bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenallergie het reactierisico verhoogd kan zijn, is het risico nog steeds erg laag. Huidpriktests kunnen de identificatie van een alternatief GdCA vergemakkelijken. Premedicatie met antihistaminen en corticosteroiden kan ook worden toegepast. In het algemeen kan worden verwacht dat op elke afdeling radiologie passende medicatie, apparatuur en personeel met ervaring in de behandeling van overgevoeligheidsreacties aanwezig is.

Gezien de beweerde verschillen van overgevoeligheidsreacties met Omniscan versus andere GdCA's op basis van meta-analyses van beschikbare epidemiologische gegevens was het PRAC van oordeel dat deze verschillen te subtiel zijn om van invloed te zijn op de baten-risicoverhouding en dat zeer lange klinische onderzoeken nodig zouden moeten zijn om een statistisch verschil in frequentie van overgevoeligheidsreacties te bevestigen. De deskundigen op de ad-hocdeskundigenbijeenkomst deelden dezelfde standpunten.

NSF

Met betrekking tot de overweging van het risico op NSF is het zo dat, hoewel het PRAC zich baseerde op de eerdere beoordeling en indeling van het risico op NSF van de GdCA-producten, het PRAC van oordeel was dat het NSF-risico bijdraagt aan het veiligheidsprofiel van GdCA's en in aanmerking wordt genomen om een conclusie te trekken over het algehele veiligheidsprofiel van deze producten en de daaropvolgende invloed op hun baten-risicoverhouding.

Nationale beoordeling

Met betrekking tot de verwijzing naar eerdere beoordeling die op nationaal niveau heeft plaatsgevonden (type II-wijziging ter uitbreiding van de indicatie van Multihance, UK/H/0234/001-002/11/038) moet worden opgemerkt dat de beoordeling voor het wijzigingsverzoek een ander

toepassingsgebied had dan de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31, waardoor deze twee procedures gebaseerd zijn op een andere gegevensset; een andere uitkomst kan daarom worden gerechtvaardigd. Daarnaast geldt dat, aangezien de wijziging parallel aan de PRAC-beoordeling werd afgerond, de wijzigingsconclusies werden gezien als onverminderd de uitkomst van de lopende EU-beoordeling.

Klinische onderzoeken

Het PRAC bleef bij zijn standpunt dat uitvoering van klinische onderzoeken om ten volle tegemoet te komen aan het mogelijke risico van Gd-accumulatie in de hersenen niet haalbaar zou zijn binnen een redelijke tijdsduur. Zouden deze onderzoeken echter worden uitgevoerd, dan lopen patiënten risico zolang het lopende onderzoek niet is afgerond.

Risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouders legden verschillende voorstellen over voor risicobeperkende maatregelen met betrekking tot de accumulatie en retentie van GdCA in de hersenen van patiënten die aan deze middelen worden blootgesteld tijdens diagnostische procedures:

- Het bijwerken van de SPC om de arts in kennis te stellen van de accumulatie in de hersenen en blootstelling te verminderen en bekendmaking van deze bijwerking.
- Het aanvullen van de informatie in de SPC met evidence-based voorlichtingsprogramma's.
- Het uitbreiden van de dosering naar lagere doses bij specifieke toepassingen en in klinische settings als de technologische vooruitgang heeft aangetoond dat dit passend is.

In de eerste plaats merkte het PRAC op dat accumulatie in de hersenen een intrinsieke eigenschap van intraveneuze lineaire GdCA's is en informatie over hersenaccumulatie in de SPC daarom niet zal leiden tot vermindering van de mogelijke risico's in verband met deze accumulatie. De invoering van voorlichtingsmateriaal zou dit probleem evenmin aanpakken.

Bovendien was het PRAC van oordeel dat het niet mogelijk is het gebruik van intraveneuze lineaire GdCA's te beperken tot bepaalde indicaties of bepaalde groepen patiënten aangezien:

- op dit moment geen specifieke patiëntengroep met een lager risico op accumulatie in de hersenen kan worden geïdentificeerd. Het mogelijke risico op hersenaccumulatie en retentie in de lichaamswefsels kan dus niet tot een minimum worden beperkt door aanbevelingen om het gebruik bij bepaalde groepen (bijv. kinderen, zwangere vrouwen, personen met nierinsufficiëntie, andere groepen) te contra-indiceren of door het gebruik voor bepaalde scans of klinische settings te vermijden, waaronder herhaald gebruik, of door nieuwe blootstelling aan bepaalde middelen of productklassen te beperken. Het PRAC merkte ook op dat daarentegen voor NSF een specifieke patiëntengroep (nierinsufficiëntie en patiënten in de perioperatieve periode van een levertransplantatie) kon worden geïdentificeerd en vermindering van het gebruik in deze populaties het risico op NSF tot een minimum blijkt te hebben beperkt;
- de praktische tenuitvoerlegging van deze maatregelen bovendien niet haalbaar wordt geacht in een klinische setting. Aan de tenuitvoerlegging van een effectieve beperking van het toegediende aantal doses tijdens het hele leven van een patiënt kleven praktische problemen in het klinische dagelijkse leven. Een beperking van het aantal doses is in de klinische praktijk misschien niet mogelijk omdat eerdere blootstellingen aan GdCA's mogelijk niet voldoende zijn geregistreerd wat betreft de soort GdCA die is gebruikt. Bovendien kan het zijn dat de frequentie en het tijdstip van toepassing niet volledig is geregistreerd in het patiëntendossier van de radioloog en/of niet toegankelijk is voor een

later geraadpleegde radioloog of huisarts omdat de patiënt verschillende keren van radioloog/huisarts is veranderd door een verhuizing of andere redenen;

- met de beperking van het gebruik van lineaire GdCA's lopen patiënten in de resterende populatie die wordt blootgesteld nog steeds risico op schade, zonder dat een veilige drempelwaarde voor retentie in de hersenen en andere weefsels van het lichaam voor uit de chelaatvorm vrijgekomen gadolinium bekend is. Daarbij is het niet mogelijk een tijdsduur te definiëren waarin mogelijke nadelige effecten geen tijd zouden hebben zich te manifesteren.

In het licht van het bewijs met betrekking tot accumulatie van Gd in hersenen en de aannemelijke schadelijke effecten en accumulatie van Gd in andere weefsels en het geïdentificeerde daaraan verbonden risico en gezien het feit dat minder beperkende risicobeperkende maatregelen niet haalbaar zijn of niet voldoende zijn om het risico op accumulatie van gadolinium in de hersenen en andere weefsels op een aanvaardbaar niveau te brengen, achtte het PRAC daarom de schorsing van de handelsvergunning van intraveneuze lineaire GdCA's de meest passende maatregel om de risico's van deze producten te beperken.

Raadpleging van deskundigen

Het PRAC oordeelde dat een tweede ad-hocbijeenkomst van deskundigen nodig was om een aantal van de aspecten die deel uitmaakten van de gedetailleerde redenen die door Bracco en GE Healthcare waren ingediend te bespreken.

Over het geheel genomen hadden de deskundigen uiteenlopende standpunten met betrekking tot de risicobeperkende maatregelen.

Eén groep van deskundigen (onder wie de patiëntenvertegenwoordiger) ondersteunde de aanbeveling van het PRAC (d.w.z. schorsing van lineaire middelen naast Primovist en intra-articulair Magnevist) en de grondgedachte ervan, met uitzondering van de schorsing van Multihance voor leverbeeldvorming bij het ontbreken van macrocyclische middelen voor deze indicatie en onbeschikbaarheid van Primovist in één lidstaat. Er werd ook aangegeven dat er onder deskundigen momenteel weinig of geen bezorgdheid is over het specifieke gebruik van macrocyclische middelen in de klinische praktijk en dat de huidige veiligheidskwestie die alle GdCA's omvat voortkomt uit het klinische gebruik van lineaire GdCA's.

Een andere groep deskundigen ondersteunde het standpunt dat macrocyclische middelen stabiel zijn en de voorkeur verdienen als eerstelijnscontrastmiddelen. Ze waren echter geen voorstander van de schorsing van lineaire middelen waaraan sommige radiologen de voorkeur kunnen geven vanwege hun technische kenmerken bij sommige aandoeningen (bijv. borst- of hersenbeeldvorming), in het bijzonder bij aandoeningen waarbij beeldvormingsprocedures niet vaak nodig zijn, of die kunnen worden gebruikt als tweedelijnsmiddelen. Volgens dit standpunt is het verder van belang deze strategie aan te vullen met inspanningen om professionele zorgverleners, in het bijzonder degenen die beeldvorming aanvragen, beter te informeren over de keuze van contrastmiddelen naargelang van de verschillende aandoeningen en indicaties; om zo de algemene bekendheid met de baten-risicoanalyse te vergroten.

Er werd binnen de deskundigengroep ook een tussenpositie ingenomen met het standpunt dat de lineaire middelen niet moeten worden geschorst maar dat macrocyclische middelen moeten worden gebruikt als het eerstelijnscontrastmiddel (uitgezonderd voor de lever), tenzij de vergunninghouders relevante onderzoeksgegevens genereerden die duidelijk wezen op superieure uitkomsten van patiëntenbehandeling met het gebruik van hun lineaire middel ten opzichte van macrocyclische middelen.

Voor alle Gd-contrastmiddelen stelden de deskundigen dat de algemene beginselen van “As Low As Reasonably Achievable” (ALARA, zo laag als redelijkerwijs mogelijk is) moeten worden toegepast en dat de blootstelling aan alle GdCA's indien mogelijk tot een minimum moet worden beperkt, door dosisverlaging of door gebruik van alternatieve diagnostiek.

Gedetailleerde conclusies van de bijeenkomst zijn te vinden in bijlage 11 van het PRAC-beoordelingsrapport.

Uiteindelijke baten-risicoverhouding

Lineaire GdCA-producten

Rekening houdend met het bewijs van accumulatie van GdCA's in de hersenen, het feit dat lineaire verbindingen in de hersenen in een veel grotere hoeveelheid zijn gedetecteerd dan de macrocyclische verbindingen en dat ze langere tijd in de hersenen aanwezig blijven en gelet op de toxiciteit van Gd die in niet-klinische onderzoeken is vertoond, de ernstige bezorgdheid over mogelijke neurologische schade, afzetting in andere weefsels en de mogelijke risico's ervan, en de geïdentificeerde risico's verbonden aan het gebruik van lineaire GdCA's (waaronder het risico op NSF en de gadolinium-geassocieerde plaques) en in het licht van het algehele veiligheidsprofiel van deze middelen bleef het PRAC bij zijn conclusie dat het voordeel in termen van verbetering van MR-beelden van intraveneuze lineaire middelen niet groter is dan de bekende en mogelijke risico's van deze producten.

Het PRAC bestudeerde ook de twee lineaire GdCA's, gadoxetinezuur (Primovist) en gadobeenzuur (Multihance). Deze producten worden opgenomen door de lever en hebben daarom klinisch nut voor beeldvorming van slecht doorbloede leverlaesies, met name bij de vertraagdefasebeeldvorming, die niet goed kunnen worden bestudeerd met middelen die niet worden opgenomen door de lever, zodat vroege diagnose van mogelijk levensbedreigende ziekten mogelijk is. Het PRAC was daarom van oordeel dat de voordelen van gadobeenzuur en gadoxetinezuur groter zijn dan de risico's ervan in de context van vertraagdefasebeeldvorming van de lever. Het PRAC achtte echter de situatie dat het klinische nut groter is dan de risico's in verband met accumulatie van gadolinium beperkt tot de vertraagdefasebeeldvorming van de lever en dus adviseerde het PRAC de indicatie van gadobeenzuur alleen tot dit gebruik te beperken. Het PRAC merkte op dat gadoxetinezuur alleen de indicatie voor leverbeeldvorming heeft.

Macrocyclische GdCA's

Gezien de zeer lage kans op retentie van gadolinium in weefsels, de stabiliteit ervan en het lage risico op dechelatie bleef het PRAC bij zijn aanbeveling dat de voordelen van macrocyclische middelen groter zijn dan de risico's ervan. Het PRAC adviseerde beperking van het gebruik, in de laagste dosis die voldoende verbetering oplevert voor diagnostische doeleinden en door passende waarschuwing in de productinformatie om de kans op accumulatie van gadolinium in de hersenen en andere organen en weefsels tot een minimum te beperken.

Intra-articulaire GdCA-producten

Het PRAC handhaafde ook zijn conclusies dat voordelen van de intra-articulaire presentatie van het lineaire GdCA Magnevist groter zijn dan de risico's ervan (behoudens doorvoering van de wijzigingen in de productinformatie) omdat ze worden toegediend in zeer lage doses en een laag risico op weefselaccumulatie met zich meebrengen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- uit gegevens over stabiliteit, alsmede in-vitro- en niet-klinische onderzoeken, blijkt dat lineaire gadolinium-bevattende contrastmiddelen (GdCA's) in een grotere mate gadolinium afgeven uit de ligandmoleculen dan macrocyclische middelen;
- gadolinium is gemeten in de hersenen, zowel indirect in onderzoeken die signaalintensiteitstoename lieten zien als direct in onderzoeken waarin gadoliniumconcentraties werden gemeten met massaspectrometrie, waaronder methoden waarmee lokalisatie in de hersenen (LA-ICP-MS) en scheiding van Gd-verbindingen (GPC-MS) mogelijk is;
- op basis van niet-klinische gegevens zijn zowel lineaire als macrocyclische middelen in staat zich te verspreiden naar de hersenen. Lineaire middelen worden echter vastgehouden en blijven tot één jaar of langer aanwezig. Macrocyclische middelen vertonen slechts een voorbijgaande toename in Gd in de hersenen en worden al vroeg geklaard;
- hoewel nog niet is aangetoond dat door gadoliniumaccumulatie in de hersenen nadelige neurologische effecten worden veroorzaakt, zoals cognitieve of bewegingsstoornissen, zijn de langetermijnveiligheidsgegevens beperkt. Schadelijke effecten en mogelijke interactie met ziekteprocessen zijn aannemelijk gelet op de gegevens die in-vivo-dechelatie van lineaire middelen ondersteunen en de bekende toxiciteit van niet-gecheleerd gadolinium. Toxiciteit is gezien in andere weefsels waar het accumuleert (waaronder NSF, huidplaques) en in niet-klinische gegevens;
- in niet-klinische en klinische onderzoeken is ook gadoliniumaccumulatie gerapporteerd in verscheidene andere weefsels waaronder de lever, nier, spieren, huid en bot. Het bewijs wijst sterk op een correlatie tussen de kans op afgifte van gadolinium uit het ligand en de mate van retentie in deze weefsels en organen;
- lineaire GdCA's gaan gepaard met een significant risico op NSF, hoewel op basis van spontane melding van bijwerkingen de huidige risicobeperkende maatregelen effectief blijken;
- naast NSF zijn er ook aanwijzingen dat andere schadelijke resultaten verband houden met blootstelling aan lineaire GdCA's, in het bijzonder gadolinium-geassocieerde huidplaques;
- klinische onderzoeken, zowel observationeel als interventioneel, om ten volle tegemoet te komen aan de ernstige bezorgdheid over mogelijke neurologische effecten worden niet haalbaar geacht binnen een redelijke tijdsduur. Dit heeft te maken met de grote verscheidenheid aan mogelijke uitkomsten van belang, de vereiste van langdurige follow-up en de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie die MRI ondergaat;
- het PRAC bestudeerde mogelijkheden voor risicobeperkende maatregelen. Aangezien er geen specifieke patiëntengroep met een lager risico op accumulatie in de hersenen of een veilige drempelwaarde voor retentie in de hersenen kon worden geïdentificeerd, werd de beperking van het gebruik van lineaire GdCA's tot bepaalde indicaties of bepaalde groepen patiënten echter niet passend geacht. Het PRAC concludeerde ook dat er aan een effectieve beperking van het toegediende aantal doses tijdens het hele leven van een patiënt praktische problemen kleven;
- het PRAC was van oordeel dat het risico verbonden aan de lineaire intraveneuze GdCA's gadobeenzuur (in alle indicaties naast leverbeeldvorming), gadodiamide, gadopentetinezuur en gadoversetamide, rekening houdend met het algehele veiligheidsprofiel met inbegrip van het bijkomende mogelijke risico op schade als gevolg van accumulatie in de hersenen en andere weefsels, groter is dan de voordelen;

- het PRAC nam ook in aanmerking dat de lineaire intraveneuze middelen Multihance (gadobeenzuur) en Primovist (gadoxetinezuur) door de lever worden opgenomen en daarom klinisch nut hebben voor beeldvorming van slecht doorbloede leverlaesies, met name bij de vertraagdefasebeeldvorming, die niet goed kunnen worden bestudeerd met middelen die niet door de lever worden opgenomen, zodat vroege diagnose van mogelijk levensbedreigende ziekten mogelijk is. Het PRAC was daarom van oordeel dat in de context van leverbeeldvorming de voordelen van gadobeenzuur en gadoxetinezuur groter zijn dan de risico's verbonden aan deze producten;
- met betrekking tot Magnevist (gadopentetinezuur) voor intra-articulaire injectie was het PRAC van oordeel dat gelet op de lage dosis, de beperkte kans op herhaalde blootstelling voor patiënten en het ontbreken van aanwijzingen voor hersenaccumulatie de voordelen van dit product groter zijn dan de risico's ervan.

In het licht van het bovenstaande waren de conclusies van het PRAC als volgt:

De baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die intraveneus gadobutrol, gadoteerzuur, gadoteridol, gadoxetinezuur, intraveneus gadobeenzuur in de indicatie van leverbeeldvorming, intra-articulair gadoteerzuur en intra-articulair gadopentetinezuur bevatten positief is, behoudens doorvoering van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie:

- wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van het intra-articulaire lineaire middel gadopentetinezuur (Magnevist) en de intraveneuze lineaire middelen gadoxetinezuur (Primovist) en gadobeenzuur (Multihance) met wijzigingen in de SPC-rubrieken 4.1, 4.2, 4.4 en 5.2, waaronder verwijdering van indicaties;
- wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van de macrocyclische middelen (gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), gadoteerzuur (Dotarem en Artirem)) met wijzigingen in de SPC-rubrieken 4.1 en 4.2.

De baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die intraveneus gadobeenzuur (in alle andere indicaties dan leverbeeldvorming), gadodiamide, gadopentetinezuur (i.v. presentatie) en gadoversetamide bevatten is niet meer positief en deze handelsvergunningen moeten worden geschorst.

Voor opheffing van de schorsing adviseerde het PRAC dat vergunninghouders bewijs moeten overleggen:

- voor klinisch belangrijke voordelen die momenteel niet zijn vastgesteld in een geïdentificeerde populatie of indicatie en die groter zijn dan de risico's die aan het product zijn verbonden; of
- dat het product (al dan niet eventueel gemodificeerd) geen significante dechelatie ondergaat en niet leidt tot retentie van gadolinium in weefsels, waaronder de hersenen van de mens.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Gedetailleerde toelichting betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Na bestudering van het advies van het PRAC is het CHMP van mening dat de volgende verduidelijkingen van de redenen en advies van het PRAC nodig zijn:

Met betrekking tot de vermelding over de vroege klaring van macrocyclische middelen "macrocyclische middelen vertonen slechts een voorbijgaande toename in Gd in de hersenen en worden al vroeg geklaard" achtte het CHMP het voldoende dat de waarneming wordt weergegeven dat metingen van gadolinium in de hersenen gedurende langere perioden verschillen tussen lineaire en macrocyclische middelen vertoonden wat betreft accumulatie na verloop van tijd. Deze vermelding wordt daarom niet gehandhaafd.

Het CHMP bestudeerde verder de vermelding over de mogelijke schade verbonden aan de gadoliniumaccumulatie in de hersenen: *"hoewel niet is aangetoond dat door gadoliniumaccumulatie in de hersenen nadelige neurologische effecten worden veroorzaakt, zoals cognitieve of bewegingsstoornissen, zijn de langetermijnveiligheidsgegevens beperkt. Schadelijke effecten en mogelijke interactie met ziekteprocessen zijn mogelijk gelet op de gegevens die in-vivo-dechelatie van lineaire middelen ondersteunen en de bekende toxiciteit van niet-gecheleerd gadolinium op basis van niet-klinische gegevens"*. Rekening houdend met de uitgebreide blootstelling en het ontbreken van klinische of niet-klinische nadelige resultaten van gadoliniumaccumulatie in de hersenen was het CHMP van oordeel dat deze schadelijke effecten en mogelijke interactie met ziekteprocessen "mogelijk" en niet "aannemelijk" zijn aangezien het laatste een grotere kans op schade zou betekenen; in dit verband werd "nog" ook verwijderd.

De reden betreffende de huidplaques *"naast NSF zijn er ook aanwijzingen dat andere schadelijke resultaten verband houden met blootstelling aan lineaire GdCA's, in het bijzonder gadolinium-geassocieerde huidplaques"* is gebaseerd op een beperkt aantal gevallen en het CHMP achtte deze daarom niet relevant als reden voor de schorsing van een aantal van de intraveneuze lineaire GdCA's.

Het CHMP was het betrekking tot de voorwaarde voor opheffing van de schorsing dat de vergunninghouder bewijs moet overleggen *"dat het product (al dan niet eventueel gemodificeerd) geen significante dechelatie ondergaat en niet leidt tot retentie van gadolinium in weefsels, waaronder de hersenen van de mens"* in het algemeen eens met het voorstel, maar achtte het noodzakelijk de betekenis van deze voorwaarde te verduidelijken om misverstanden te vermijden. Daarom mag in de voorwaarde niet "waaronder de hersenen van de mens" vermeld staan.

Bovendien maakte het CHMP van de gelegenheid gebruik te verduidelijken dat toxiciteiten van niet-gecheleerd gadolinium besproken in het niet-klinische gedeelte van de wetenschappelijke redenen hierboven zijn waargenomen met GdCA's in huid en andere weefsels (met NSF en huidplaques tot gevolg), die worden geacht verband te houden met gadolinium dat is vrijgekomen uit het chelaat. Bovendien merkte het CHMP op dat de wijzigingen in de bijsluiter voor Multihance (gadobeenzuur) niet volledig waren doorgevoerd in het beoordelingsrapport van het PRAC; de juiste formulering wordt verstrekt in de bijlage van dit advies.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- uit gegevens over stabiliteit, alsmede in-vitro- en niet-klinische onderzoeken, blijkt dat lineaire gadolinium-bevattende contrastmiddelen (GdCA's) in een grotere mate gadolinium afgeven uit de ligandmoleculen dan macrocyclische middelen;
- gadolinium is gemeten in de hersenen, zowel indirect in onderzoeken die signaalintensiteitstoename lieten zien als direct in onderzoeken waarin gadoliniumconcentraties werden gemeten met massaspectrometrie, waaronder methoden waarmee lokalisatie in de hersenen (LA-ICP-MS) en scheiding van Gd-verbindingen (GPC-MS) mogelijk is;
- op basis van niet-klinische en klinische gegevens zijn zowel lineaire als macrocyclische middelen in staat zich te verspreiden naar de hersenen. Na het gebruik van lineaire middelen wordt gadolinium echter langer in meetbare concentraties vastgehouden en blijft het tot één jaar of meer aanwezig;
- hoewel niet is aangetoond dat door gadoliniumaccumulatie in de hersenen nadelige neurologische effecten worden veroorzaakt, zoals cognitieve of bewegingsstoornissen, zijn de langetermijnveiligheidsgegevens beperkt. Schadelijke effecten en mogelijke interactie met ziekteprocessen zijn mogelijk gelet op de gegevens die in-vivo-dechelatie van lineaire middelen ondersteunen en de bekende toxiciteit van niet-gecheleerd gadolinium op basis van niet-klinische gegevens;
- in niet-klinische en klinische onderzoeken is ook gadoliniumaccumulatie gerapporteerd in verscheidene andere weefsels waaronder de lever, nier, spieren, huid en bot. Het bewijs wijst sterk op een correlatie tussen de kans op afgifte van gadolinium uit het ligand en de mate van retentie in deze weefsels en organen;
- lineaire GdCA's gaan gepaard met een significant risico op NSF, hoewel op basis van spontane melding van bijwerkingen de huidige risicobeperkende maatregelen effectief blijken;
- klinische onderzoeken, zowel observationeel als interventioneel, om ten volle tegemoet te komen aan de ernstige bezorgdheid over mogelijke neurologische effecten worden niet haalbaar geacht binnen een redelijke tijdsduur. Dit heeft te maken met de grote verscheidenheid aan mogelijke uitkomsten van belang, de vereiste van langdurige follow-up en de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie die MRI ondergaat;
- het CHMP bestudeerde mogelijkheden voor risicobeperkende maatregelen. Aangezien er geen specifieke patiëntengroep met een lager risico op accumulatie in de hersenen of een veilige drempelwaarde voor retentie in de hersenen kon worden geïdentificeerd, werd de beperking van het gebruik van lineaire GdCA's tot bepaalde indicaties of bepaalde groepen patiënten echter niet passend geacht. Het CHMP concludeerde ook dat er aan een effectieve beperking van het toegediende aantal doses tijdens het hele leven van een patiënt praktische problemen kleven;
- het CHMP was van oordeel dat het risico verbonden aan de lineaire intraveneuze GdCA's gadobeenzuur (in alle indicaties naast leverbeeldvorming), gadodiamide, gadopentetinezuur en gadoversetamide, rekening houdend met het algehele veiligheidsprofiel met inbegrip van het bijkomende mogelijke risico op schade als gevolg van accumulatie in de hersenen en andere weefsels, groter is dan de voordelen;
- het CHMP nam ook in aanmerking dat de lineaire intraveneuze middelen Multihance (gadobeenzuur) en Primovist (gadoksetinezuur) door de lever worden opgenomen en daarom klinisch nut hebben voor beeldvorming van slecht doorbloede leverlaesies, met name bij de vertraagdefasebeeldvorming, die niet goed kunnen worden bestudeerd met middelen die niet door

de lever worden opgenomen, zodat vroege diagnose van mogelijk levensbedreigende ziekten mogelijk is. Het CHMP was daarom van oordeel dat in de context van leverbeeldvorming de voordelen van gadobeenzuur en gadoxetinezuur groter zijn dan de risico's verbonden aan deze producten;

- met betrekking tot Magnevist (gadopentetinezuur) voor intra-articulaire injectie was het CHMP van oordeel dat gelet op de lage dosis, de beperkte kans op herhaalde blootstelling voor patiënten en het ontbreken van aanwijzingen voor hersenaccumulatie de voordelen van dit product groter zijn dan de risico's ervan.

Algemene conclusie

Het CHMP is daarom van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die intraveneus gadobutrol, gadoteerzuur, gadoteridol, gadoxetinezuur, intraveneus gadobeenzuur in de indicatie van leverbeeldvorming, intra-articulair gadoteerzuur en intra-articulair gadopentetinezuur bevatten positief blijft, behoudens doorvoering van de wijzigingen in de productinformatie.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die intraveneus gadobutrol, gadoteerzuur, gadoteridol, gadoxetinezuur, intraveneus gadobeenzuur in de indicatie van leverbeeldvorming, intra-articulair gadoteerzuur en intra-articulair gadopentetinezuur bevatten.

Het CHMP is bovendien van oordeel dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze geneesmiddelen die gadodiamide, gadopentetinezuur en gadoversetamide bevatten niet meer positief is.

Het CHMP adviseert daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van intraveneuze geneesmiddelen die gadodiamide, gadopentetinezuur en gadoversetamide bevatten.

Voor opheffing van de schorsing van intraveneuze geneesmiddelen die gadodiamide, gadopentetinezuur en gadoversetamide bevatten moet(en) de houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen bewijs overleggen:

- voor klinisch belangrijke voordelen die momenteel niet zijn vastgesteld in een geïdentificeerde populatie of indicatie en die groter zijn dan de risico's die aan het product zijn verbonden; of
- dat het product (al dan niet eventueel gemodificeerd) geen significante dechelatie ondergaat en niet leidt tot retentie van gadolinium in weefsels.

Voorts kwam het CHMP overeen dat professionele zorgverleners door middel van een collectieve DHPC een mededeling toegestuurd moeten krijgen door de vergunninghouders, waar de vergunninghouders mee instemden.