

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Zgodnie z artykułem 107k dyrektywy 2001/83/WE Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uwzględnił zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przyjęte 6 lipca 2017 r.

### *Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC*

#### Kontekst

Gadolinowe środki kontrastowe (ang. gadolinium containing contrast agents, GdCA) są związkami paramagnetycznego gadolinu (III) i różnych typów chelatorów organicznych. Są one wykorzystywane do wzmocnienia kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance imaging, MRI) oraz angiografii rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance angiography, MRA). GdCA można podzielić na podstawie budowy na: liniowe (gadodiamid, kwas gadopentetowy, kwas gadobenowy, kwas gadoksetowy, gadowersetamid) lub makrocykliczne (gadoteridol, gadobutrol, kwas gadoterowy) oraz na podstawie całkowitego ładunku utworzonego związku (jonowe lub niejonowe).

W ramach poprzedniej procedury wyjaśniającej na podstawie artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE, którą zakończono w 2010 roku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) stwierdził, że podawanie GdCA wiązało się z ryzykiem rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego (ang. nephrogenic systemic fibrosis, NSF), poważnego i zagrażającego życiu zespołu, w którym dochodzi do włóknienia skóry, stawów i narządów wewnętrznych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Komitet wywnioskował, że ryzyko rozwoju NSF jest zróżnicowane w zależności od gadolinowych środków kontrastowych, co prowadzi do podziału GdCA na trzy grupy w zależności od omawianego (wysokiego, średniego i niskiego) ryzyka.

Od czasu zakończenia procedury wyjaśniającej opublikowano wiele badań na zwierzętach i ludziach, które wykazały gromadzenie się gadolinu po podaniu GdCA w tkankach wątroby, nerek, mięśni, skóry i kości. Ponadto ostatnie publikacje wykazały, że gadolin gromadzi się również w mózgu.

W styczniu 2016 r., w ramach procedury PSUSA (okresowo aktualizowane sprawozdanie dotyczące bezpieczeństwa – jedna wspólna ocena), PRAC dokonał przeglądu całego dostępnego piśmiennictwa i danych dotyczących gromadzenia się gadolinu w mózgu i zalecił usunięcie z druków informacyjnych dotyczących wszystkich GdCA stwierdzenia, że produkty nie przechodzą przez nienaruszoną barierę krew-mózg. Podmioty odpowiedzialne (ang. marketing authorisation holders, MAH) zostały również wezwane do aktualizacji specyfikacji dotyczącej bezpieczeństwa w Planach Zarządzania Ryzykiem dla tych produktów, uwzględniającej te wyniki przeglądu. Jednak PRAC stwierdził, że informacje na temat gromadzenia się gadolinu w mózgu oraz związanych z tym klinicznych konsekwencji wymagają dalszego badania z zastosowaniem odpowiednich ram i dlatego konieczne jest dokonanie przeglądu na poziomie UE.

W dniu 9 marca 2016 r. Komisja Europejska wszczęła zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających gadolin oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych zawierających gadodiamid, kwas gadopentetowy, kwas gadobenowy, kwas gadoksetowy,

gadoteridol, gadobutrol, kwas gadoterowy i gadowersetamid w ramach procedury na podstawie artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE.

## **Korzyści**

Korzystne działanie GdCA wykazano na podstawie zdolności tych środków do poprawy jakości obrazowania za pomocą MRI w porównaniu ze skanami MRI bez wzmocnienia kontrastu poprzez wspomaganie wartości diagnostycznej takich skanów w wykrywaniu choroby, określaniu rokowania i leczeniu pacjentów w celu uzyskania określonego rezultatu klinicznego. Wykazano, że to wzmocnienie kontrastu jest ważne ze względu na wizualizację anatomii, fizjologii i funkcjonalności wielu różnych obszarów w organizmie oraz narządów wewnętrznych stanowiącą część postępowania diagnostycznego w przypadku szerokiego zakresu chorób, m.in. raka, chorób zapalnych i zwyrodnieniowych.

Zarejestrowane wskazania dla GdCA są ogólne i dotyczą skanowania/obrazowania całego ciała, w tym wszystkich narządów, z wyjątkiem GdCA z docelowymi wskazaniami związanymi ze specyficznymi właściwościami fizykochemicznymi, które umożliwiają wzmocnienie określonych właściwości.

W przypadku obrazowania wątroby niektóre GdCA umożliwiają obrazowanie z fazą opóźnioną. Faktycznie, w badaniu MRI wątroby ze wzmocnieniem za pomocą GdCA wyróżnia się dwie fazy:

- fazę dynamiczną, w której wszystkie zarejestrowane GdCA mogą zapewnić wzmocnienie podczas obrazowania wątroby,
- fazę opóźnioną, która opiera się na wybiórczym wychwycie GdCA przez funkcjonujące hepatocyty, co prowadzi do wzmocnienia i wizualizacji normalnego mięszu wątroby, jednocześnie zwiększając widoczność konturów i wykrywanie zmian takich jak torbiele i rak wątrobowokomórkowy.

Wykazano, że dwa liniowe GdCA, kwas gadoksetowy i kwas gadobenowy są wychwytywane przez hepatocyty i są jedynymi swoistymi dla wątroby środkami, które umożliwiają obrazowanie zarówno z dynamiczną, jak i opóźnioną fazą. Jest to istotna klinicznie korzyść, gdyż umożliwiają one wzmocnienie w dynamicznej fazie obrazowania wątroby w przypadku silnie unaczynionych zmian wątrobowych oraz wykrywanie zmian, które są widoczne wyłącznie w fazie opóźnionej.

Kwas gadoksetowy, w znacznym stopniu wychwytywany przez wątrobę, jest podawany w niskiej dawce (0,025 mmol/kg masy ciała) a opóźniona faza obrazowania występuje po krótkim czasie (20 minut). Wykazano jego kliniczną użyteczność w obrazowaniu wątroby. Dlatego uważa się, że kwas gadoksetowy zapewnia dodatkową korzyść w diagnostyce pacjenta ze względu na ograniczoną do minimum ekspozycję na gadolin, która wiąże się z podawaniem niskich dawek, znaczącym wychwytem przez wątrobę oraz wystąpieniem opóźnionej fazy obrazowania po krótkim czasie.

Kwas gadobenowy jest również klinicznie użyteczny w badaniu wątroby, podlega wychwytowi wątrobowemu, ale w mniejszym stopniu, wymaga podania wysokiej dawki (0,05 mmol/kg masy ciała), a opóźniona faza obrazowania występuje po długim czasie (40 minut).

Ponadto dwa produkty GdCA, kwas gadopentetowy i kwas gadoterowy są zarejestrowane jako preparaty do podawania dostawowego w artrografii rezonansu magnetycznego i mają zdolność do wzmocnienia określonych zmian. Są one stosowane w niskich stężeniach, około 200-krotnie niższych niż w przypadku produktów GdCA do podawania dożylnego, a pacjenci mogą być w mniejszym stopniu narażeni na wielokrotną ekspozycję w przypadku wskazania do stosowania w artrografii MR w porównaniu z produktem do podawania dożylnego.

## Ryzyko

### **Dane z badań nieklinicznych**

#### **Toksyczność niechelatowanego gadolinu**

W badaniach nieklinicznych wykazano, że niechelatowany gadolin jest toksyczny i wywołuje m.in. martwicę komórek, zwłóknienie i zmiany związane z odkładaniem związków mineralnych. Badanie *in vitro*, które przeprowadzono na neuronach szczurów, wykazało wywołaną przez gadolin cytotoksyczność wtórną do uszkodzenia oksydacyjnego. Ponadto działania toksyczne GdCA obserwowano również w innych narządach, takich jak nerki (prowadzące do NSF) oraz skóra (prowadzące do powstawania blaszek skórnych), które – jak uważa się – mają związek z gadolinem uwalnianym z chelatów.

#### **Odkładanie gadolinu w mózgu**

W piśmiennictwie dostępne są obecnie zbiorcze dowody świadczące o tym, że gadolin jest odkładany w mózgu. Istnieje wiele publikacji opracowanych na podstawie modeli szczurów, które wykazały wzmocnienie sygnału w obrazach T1 w głębokich jądrach mózdzku (ang. deep cerebellar nuclei, DCN) – które odpowiadają jądru zębatemu (ang. dentate nucleus, DN) u ludzi – po podaniu środków liniowych. Wzmocnienie po podaniu gadobenianu dimegluminy (Multihance) lub gadopentetonianu dimegluminy (Magnevist) wydawało się coraz bardziej porównywalne ze wzmocnieniem uzyskiwanym po podaniu gadodiamidu. Takiego wzmocnienia nie obserwowano w przypadku gadoteranu megluminy (Dotarem).

W dalszych badaniach podejmowano próbę scharakteryzowania i oceny ilościowej stopnia, w jakim gadolin ulega odkładaniu w mózgu. W badaniach przeprowadzonych na szczurach resztkowy Gd, który wykryto w mózgu szczurów po wielokrotnym podawaniu GdCA o liniowej budowie cząsteczki, występował w co najmniej 3 różnych formach – rozpuszczalnych niewielkich cząsteczek, prawdopodobnie niezmienionego GdCA, rozpuszczalnych makrocząsteczek i w największym stopniu – w formie nierozpuszczalnej. Rozpuszczalne frakcje wykrywane w mózgu zwierząt, które otrzymały środki o liniowej budowie cząsteczki, zawierały makrocząsteczki: makrocząsteczki związane z gadolinem nie były wykrywane w mózgu zwierząt, które otrzymywały środki makrocycliczne. Gadolin wyizolowano w największej ilości z tkanek mózgu szczura w przypadku gadodiamidu i w drugiej kolejności gadobenianu i gadopentetonianu.

Badanie na szczurach również potwierdziło, że zależny od dawki poziom Gd w mózgu w przypadku środków liniowych był prawdopodobnie związany z dawką skumulowaną, a nie ze schematem leczenia opartym na podaniu jednej dużej lub wielokrotnych małych dawek.

Dane z badań nieklinicznych z mikroskopią elektronową (electron microscopy, EM) tkanki mózgu dostarczyły również dowodu na obecność nitkowatych tworów o gęstości elektronowej w obszarach o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T1 po podaniu gadodiamidu.

Dowody niekliniczne wskazują również na możliwość uwalniania gadolinu z chelatującego ligandu w mózgu w przypadku liniowych GdCA; takiego potencjału uwalniania z chelatującego ligandu nie obserwuje się po podaniu makrocyclicznych GdCA. Oczekuje się, że gadolin związany z makrocząsteczkami będzie wykazywał wyższą relaksacyjność oraz zdolność do generowania sygnału w obrazach T1-zależnych przy niskim stężeniu.

Molekularne formy rozpuszczalnych związków makrocząsteczek z Gd nie są dokładnie znane, ale istnieje prawdopodobieństwo, że makrocząsteczki wiążą się z jonem  $Gd^{3+}$ , który uległ dechelatacji.

Można by spodziewać się większej możliwości uwalniania gadolinu w mózgu w przypadku środków o budowie liniowej, które mają niższą kinetyczną i termodynamiczną trwałość i w związku z tym większą tendencję do uwalniania gadolinu w środowisku tkankowym. Uzasadnione jest więc przypuszczenie, że gadolin może ulegać dechelatacji z liniowych GdCA i wiązać się z makrocząsteczkami w mózgu ludzi – podobnie jak obserwuje się to w mózgu gryzoni.

### **Czas zatrzymania gadolinu w mózgu**

W przypadku liniowych środków, które oceniano w badaniach nieklinicznych, wykazano, że intensywność sygnału w obrazach T1 w DCN utrzymuje się przez co najmniej 1 rok i nie ulega obniżeniu. Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu gadodiamidu wykazały, że bezwzględnie niskie poziomy gadolinu w mózgu obserwowano 1 tydzień po podaniu środka. Niskie poziomy utrzymywały się do tygodnia 20, a dalszej redukcji nie obserwowano w tygodniu 50, co sugeruje, że może dochodzić do długotrwałego zatrzymywania gadolinu w mózgu, przy czym brak jest dowodów na jego usuwanie w ciągu 1 roku. Obecność Gd w mózgu po ostatnim podaniu innych środków o budowie liniowej, kwasu gadopentetowego i kwasu gadobenowego również utrzymuje się na tym samym poziomie po upływie takiego samego czasu.

Jedynie przejściowy wzrost intensywności sygnału w obrazach T1 i stężenia gadolinu (mierzonego za pomocą ICP-MS<sup>1</sup>, czyli niepozwalającego na różnicowanie formy cząsteczkowej Gd) obserwowano w przypadku środków makrocyklicznych. Inne badanie wykazało, że po jednym roku poziomy Gd w mózgu po podaniu kwasu gadoterowego, środka makrocyklicznego, są 30-krotnie niższe w porównaniu z gadodiamidem (liniowym środkiem).

W innym badaniu wykazano, że podanie liniowych GdCA, takich jak gadodiamid i kwas gadobenowy bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. cerebrospinal fluid, CSF) doprowadziło do wzrostu intensywności sygnału w DCN u szczurów do 5 tygodni po podaniu. Środek makrocykliczny, gadobutrol, nie doprowadził do zwiększenia intensywności sygnału w tym okresie.

Dane te świadczą więc o tym, że środki o budowie liniowej są odkładane w mózgu, gdzie ulegają zatrzymaniu i utrzymują się do jednego roku lub dłużej. Dane wydają się sugerować, że środki makrocykliczne są również odkładane w mózgu, ale prowadzą tylko do przejściowego wzrostu Gd i podlegają wczesnemu wymyciu.

### ***Dane kliniczne***

#### **Gromadzenie się w mózgu**

W wielu badaniach z udziałem ludzi obserwowano wzmocnienie DN oraz gałki bladej (ang. globus pallidus, GP) w skanach bez wzmocnienia po wcześniejszym stosowaniu liniowych GdCA. Liczne badania wykazały istnienie korelacji pomiędzy liczbą ekspozycji na liniowe GdCA, a zmianami intensywności sygnału. Ta zależność dodatkowo wzmacnia znaczenie interpretacji wyników badań MRI jako dowodu, że istnieje przyczynowy związek pomiędzy gromadzeniem się gadolinu w mózgu a ekspozycją na GdCA.

Wzmocnienie sygnału w obrazach T1 udokumentowano w wielu nieklinicznych oraz klinicznych badaniach, wykazując, że dane są zgodne z wynikami uzyskiwanymi na myszy, szczurze i człowieku, co potwierdza znaczenie zaobserwowanego wzrostu intensywności sygnału.

Istnieją nowsze badania dotyczące MRI, w trakcie których udokumentowano wzrost intensywności sygnału w mózgu pod wpływem makrocyklicznego GdCA, co sugeruje, że również te środki mogą prowadzić do odkładania się gadolinu w mózgu. Jednak te badania mają znaczne ograniczenia (np. nie

<sup>1</sup> ICP-MS: Spektrometria mas z plazmą sprzężoną indukcyjnie

wykluczono w nich ekspozycji na liniowy GdCA w okresie poprzedzającym badanie) i dlatego nie pozwalają one na określenie związku przyczynowego ze stosowaniem środków makrocyklicznych.

Dane zebrane podczas badań pośmiertnych na próbkach tkanek wykazały, że najwyższe stężenie gadolinu obserwowano w mózgu u pacjentów poddanych wielokrotnej ekspozycji na gadodiamid, co sugeruje, że liczba otrzymanych dawek ma wpływ na odkładanie gadolinu. Badanie wykazało również, że zmiany w intensywności sygnału miały ścisły związek z ilością gadolinu, który wykrywano za pomocą ICP-MS.

Długotrwałe kliniczne konsekwencje takiego zatrzymania gadolinu są obecnie nieznane. Choć nie wykazano jeszcze, aby gromadzenie się gadolinu w mózgu wiązało się z niekorzystnymi skutkami neurologicznymi, dane dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa są ograniczone. Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia szkodliwego działania oraz potencjalnego wpływu na proces chorobowy w kontekście danych dotyczących stabilizacji, co sugeruje występowanie zjawiska dechelatacji liniowych środków *in vivo* oraz znanej toksyczności niechelatowanego gadolinu. Zgodnie z wiedzą na temat funkcjonowania obszarów mózgu (w tym DN i GP), które podlegają zmianom, skutki te mogłyby obejmować zmiany w zakresie motoryki subtelnej lub zaburzenie funkcji poznawczych, zwłaszcza u osób ze współwystępującą chorobą neurologiczną, która może maskować te zdarzenia. Takie konsekwencje mogą występować z opóźnieniem i mieć subtelny charakter.

Ponadto istnieje obawa, że złogi gadolinu mogłyby pogarszać istniejące choroby zapalne, gdyż obserwowano jego gromadzenie się w zmianach zapalnych. Ten aspekt omawiano z ekspertami klinicznymi podczas spotkania *ad hoc* z grupą ekspertów, w trakcie którego potwierdzono prawdopodobieństwo istnienia takiej zależności, jednak do tej pory jej nie potwierdzono. Eksperti ci również stwierdzili, że istnieje prawdopodobieństwo, iż niepożądane konsekwencje kliniczne mogą mieć związek z odkładaniem się gadolinu w mózgu.

Istnieje także obawa, że złogi gadolinu w niektórych tkankach, zwłaszcza w kościach, mogłyby uwalniać się na późniejszym etapie, na przykład gdy dochodzi do utraty gęstości kości w procesie starzenia lub w czasie ciąży/karmienia piersią, co narażałoby pacjentów na dalsze układowe rozprzestrzenianie się gadolinu.

### **Wpływ zaburzenia czynności nerek**

Główną drogą wydalania GdCA są nerki, a wydłużony czas eliminacji na skutek poważnie zaburzonej czynności nerek mógłby teoretycznie zwiększać możliwość ich gromadzenia się w tkance mózgu.

Dostępne dane zebrane u ludzi potwierdzają słusność wniosku, że choć zaburzona czynność nerek nie jest koniecznym warunkiem wstępnym do nasilenia się intensywności sygnału w mózgu, upośledzone funkcjonowanie nerek zdecydowanie zwiększa stopień gromadzenia się tych środków w mózgu oraz intensywność sygnału.

Wiadomo również, że zaburzona czynność nerek zwiększa długotrwałe zatrzymywanie Gd u szczurów, co jest zgodne z tendencją GdCA do uwalniania Gd *in vivo*. Wielokrotne podawanie gadodiamidu u szczurów z niewydolnością nerek miało związek z nasileniem sygnału w obrazie T1 w głębokich jądrach mózdzku w porównaniu z grupą kontrolną z prawidłową czynnością nerek.

Dlatego też można wywnioskować, że zaburzenie czynności nerek nie jest niezbędnym warunkiem odkładania Gd, jednakże może zwiększać ilość Gd gromadzącego się w mózgu.

## ***Inne aspekty bezpieczeństwa***

### **Nerkopochodne zwłóknienie układowe (ang. nephrogenic systemic fibrosis, NSF)**

Uwalnianie gadolinu u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności nerek może doprowadzić do rozwoju nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. nephrogenic systemic fibrosis, NSF), poważnego i zagrażającego życiu zespołu, który powoduje zwłóknienie skóry, stawów i narządów wewnętrznych. Wszystkie GdCA są do pewnego stopnia wydalone przez nerki w zakresie od 50% (kwas gadoksetowy) do 100% (jak w przypadku większości środków z tej klasy). Dlatego też wydalanie GdCA ulega ograniczeniu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Wydłużony czas wydalania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i uwalnianie gadolinu z GdCA stanowią główne czynniki, które przyczyniają się do rozwoju NSF.

Produkty gadolinowe dzieli się w zależności od ryzyka rozwoju NSF, a ostrzeżenia i ograniczenia w zakresie stosowania produktów o wyższym ryzyku NSF u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek są uwzględnione w drukach informacyjnych, łącznie z przeciwwskazaniem do stosowania produktów o wysokim ryzyku NSF u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności nerek lub ostrym uszkodzeniem nerek (ang. acute kidney injury, AKI) oraz zmianą na leczenie produktami o niskim ryzyku.

W przypadku liniowych GdCA występuje znaczne ryzyko rozwoju NSF. Na podstawie corocznych przeglądów spontanicznych zgłoszeń przypadków można wnioskować, że wdrożone środki minimalizujące ryzyko są skuteczne.

### **Nadwrażliwość**

Nadwrażliwość lub reakcje anafilaktoidalne przy podawaniu GdCA mogą prowadzić do wystąpienia wielu klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Wiele z nich ma postać często występujących, ale nie zagrażających życiu reakcji, takich jak wysypka, pokrzywka i zaczerwienienie. Wskaźnik bezwzględny występowania reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu GdCA jest niski i według badań dotyczących tego zjawiska wynosi od 0,01% do 0,001%. Znaczna większość tych reakcji nie jest poważna, natomiast u bardzo niewielkiego odsetka pacjentów rozwijają się nasilone reakcje nadwrażliwości. Brak jest mocnych dowodów na istnienie rzeczywistej różnicy we wskaźniku występowania reakcji nadwrażliwości lub innych ostrych reakcji związanych z GdCA bądź różnicy we wskaźniku występowania działań niepożądanych leku (ADR) ze skutkiem śmiertelnym w tej klasie.

### **Błaszki związane z gadolinem**

Opisano występowanie blaszek związanych z gadolinem z ciałkami sklerotycznymi w badaniu histologicznym po podawaniu środków kontrastowych zawierających gadolin u pacjentów, u których nie stwierdzano innych objawów przedmiotowych lub podmiotowych nerkopochodnego zwłóknienia układowego.

### **Możliwość przeprowadzenia badań klinicznych**

PRAC rozważył możliwość przeprowadzenia badań klinicznych, które mogłyby rozwiązać poważne wątpliwości związane z możliwością wystąpienia skutków neurologicznych. Uważa się, że takie badania są prawdopodobnie niewykonalne ze względu na heterogenność populacji pacjentów, którzy są poddawani MRI.

Obserwacyjne badania kliniczne będą wiązały się z ograniczeniami, ponieważ metody pomiaru niekorzystnych skutków w zakresie funkcji poznawczych lub neurologicznych w obrębie funkcji motorycznych mogą nie mieścić się w ramach standardowej metodologii, nie być rutynowo oznaczane bądź mogą one nie być ani wiarygodne, ani ważne.

Interwencyjne badania kliniczne porównujące różne produkty mogłyby zostać uznane za nieetyczne.

Projekt dowolnego badania klinicznego, które będzie przeprowadzane w przyszłości, w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa podawania GdCA u pacjentów będzie wymagał uwzględnienia dużej liczby pacjentów, która zapewniłaby odpowiednią moc pozwalającą na wykrycie nieznacznych działań niepożądanych w zakresie funkcji poznawczych (zaburzenia funkcji poznawczych) lub zdolności fizycznych (motoryka subtelna). Takie długotrwałe badania dotyczące bezpieczeństwa są prawdopodobnie niewykonalne w rozsądnym okresie.

### ***Działania służące zminimalizowaniu ryzyka***

W celu zminimalizowania ryzyka gromadzenia się Gd w mózgu i potencjalnych szkodliwych skutków w przypadku liniowych GdCA, PRAC uwzględnił opcje wdrożenia działań minimalizujących ryzyko, takich jak ostrzeżenia w ChPL, przeciwwskazania i inne dodatkowe działania służące zminimalizowaniu ryzyka.

Na podstawie dostępnych danych nie można zidentyfikować żadnej określonej grupy pacjentów, u których nie dochodziłoby do zalegania Gd w mózgu, gdyż oczekuje się, że zarówno u dzieci, jak i dorosłych dochodzi do gromadzenia się Gd w mózgu. PRAC nie był również w stanie określić poziomu progu bezpieczeństwa w przypadku ekspozycji na gadolin i zatrzymania gadolinu w mózgu ani zdefiniować okresu, w którym potencjalne działania niepożądane mogłyby wystąpić.

Dlatego też PRAC stwierdził, że ograniczenie stosowania liniowych GdCA do określonych wskazań lub określonej grupy pacjentów nie byłoby uzasadnione i nadal narażałoby pacjentów na ryzyko gromadzenia się gadolinu w mózgu oraz że działania minimalizujące ryzyko, takie jak ostrzeżenia w ChPL lub inne przeciwwskazania, nie ograniczyłyby ekspozycji na liniowe GdCA, gdyż nie określono żadnego bezpiecznego poziomu gromadzenia się gadolinu w mózgu.

PRAC rozważył również ograniczenie liczby dawek dla pacjentów i stwierdził, że wiąże się to z wystąpieniem praktycznych trudności, gdyż nie ma możliwości upewnienia się, który środek kontrastowy wcześniej podawano pacjentom, i nie udało się skutecznie ograniczyć liczby dawek podawanych pacjentom przez całe ich życie.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

#### *Gadolinowe środki kontrastowe o budowie liniowej do podawania dożylnego (GdCA)*

W świetle (a) dowodów sugerujących, że liniowe GdCA uwalniają Gd ze swoich połączeń z ligandami chelatującymi ze względu na niską trwałość kinetyczną i termodynamiczną; (b) znanej toksyczności niechelowanego gadolinu; (c) danych wskazujących na możliwość rozprzestrzeniania się i gromadzenia liniowych GdCA w mózgu; (d) faktu, że środki liniowe zostają zatrzymane i utrzymują się przez okres do roku lub dłużej w mózgu; i (e) faktu, że dochodzi do odkładania w innych tkankach i związanego z tym szkodliwego działania; PRAC stwierdził, że istnieją uzasadnione i poważne obawy dotyczące potencjalnego szkodliwego działania neurologicznego związanego z gromadzeniem się gadolinu w mózgu. Biorąc pod uwagę podlegające zmianom obszary w mózgu (w tym DN i GP), potencjalne skutki neurologiczne obejmowałyby zdolności z zakresu motoryki subtelnej lub zaburzenia poznawcze, zwłaszcza u pacjentów ze współwystępującą chorobą neurologiczną, która może maskować te zdarzenia.

W celu rozwiania poważnych wątpliwości dotyczących potencjalnych skutków neurologicznych, PRAC uwzględnił możliwość przeprowadzenia badań klinicznych na temat bezpieczeństwa, zarówno o charakterze obserwacyjnym, jak i interwencyjnym, i stwierdził, że nie są one wykonalne w rozsądnym okresie.



Ponadto, ze względu na brak możliwości identyfikacji określonej grupy pacjentów o mniejszym ryzyku gromadzenia się lub bezpiecznym poziomie zalegania gadolinu w mózgu, ograniczenie stosowania liniowych GdCA do określonych wskazań lub grup pacjentów uznano za niestosowne. Ograniczenie liczby podawanych dawek przez całe życie pacjenta wiąże się również z trudnościami praktycznymi i dlatego nie byłoby skuteczne.

Stąd, biorąc pod uwagę poważne obawy dotyczące potencjalnego szkodliwego działania neurologicznego, odkładanie się gadolinu w innych tkankach oraz związane z tym potencjalne ryzyko, a także już stwierdzone ryzyko przy stosowaniu liniowych GdCA (w tym znaczne ryzyko NSF i powstawania blaszek gadolinowych), PRAC stwierdził, że korzyść wynikająca ze wzmocnienia obrazu w MRI nie przewyższa znanego i potencjalnego ryzyka stosowania tych produktów.

PRAC rozważył również wskazanie dla dwóch liniowych GdCA, kwasu gadoksetowego i kwasu gadobenowego do stosowania w obrazowaniu wątroby. Produkty te są wychwytywane przez hepatocyty i mogą zapewnić zarówno obrazowanie z fazą dynamiczną, jak i fazą opóźnioną wysoce unaczynionych zmian wątrobowych, a także pozwalają na wykrycie zmian, które są widoczne tylko w fazie opóźnionej.

W przypadku kwasu gadobenowego dostępne badania nie określają różnic w zakresie relaksacyjności, jakości obrazu i właściwości technicznych. Kwas gadobenowy podlega wychwytowi wątrobowemu. Jednak, uwzględniając stopień wychwytu wątrobowego, konieczność podawania wysokiej dawki (0,05 mmol/kg masy ciała) oraz wystąpienie opóźnionej fazy obrazowania po długim czasie (40 minut), PRAC stwierdził, że korzyść wynikająca ze stosowania produktów zawierających kwas gadobenowy we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach obejmujących obrazowanie wątroby nie przewyższa potencjalnego i wykrytego ryzyka, które wiąże się z ich podawaniem.

W odniesieniu do środka o budowie liniowej, takiego jak kwas gadoksetowy, o potwierdzonej klinicznej użyteczności w obrazowaniu wątroby, oraz w kontekście znacznego wychwytu przez wątrobę, podawania go w niskiej dawce (0,025 mmol/kg masy ciała) oraz wystąpienia fazy opóźnionej obrazowania po krótkim czasie (20 minut), PRAC wywnioskował że środek zapewnia dodatkową korzyść w leczeniu pacjentów przy zminimalizowanej ekspozycji na gadolin dzięki podawaniu niskich dawek i wystąpieniu fazy opóźnionej po krótkim czasie. Dlatego korzyść ze stosowania kwasu gadoksetowego przewyższa związane z tym ryzyko.

#### *Makrocykliczne GdCA*

W przypadku makrocyklicznych GdCA obserwuje się bardzo niski potencjał zatrzymywania w tkankach, są one bardzo stabilne i wiążą się z niskim ryzykiem dechelatyacji. Chociaż przy krótkotrwałym stosowaniu tych środków obserwowano ich gromadzenie się prowadzące do wzrostu intensywności sygnału w obrazie T1 i zwiększone odkładanie się gadolinu w mózgu (prawdopodobnie w formie niezmienionej cząsteczki GdCA), nie stwierdzono ich długotrwałego utrzymywania się w mózgu. W przypadku tych produktów PRAC stwierdził, że ryzyko to można kontrolować poprzez ograniczenie ich stosowania do najniższej dawki, która zapewnia wystarczające wzmocnienie dla celów diagnostycznych oraz poprzez uwzględnienie odpowiedniego ostrzeżenia w drukach informacyjnych w celu minimalizacji możliwości gromadzenia się gadolinu w mózgu oraz innych narządach i tkankach.

Ponadto ryzyko rozwoju NSF przy podawaniu makrocyklicznych środków jest niewielkie.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, PRAC stwierdził, że korzyści ze stosowania środków makrocyklicznych przewyższają ryzyko.

#### *Produkty GdCA do podawania dostawowego*

Produkty z kwasem gadopentetowym oraz kwasem gadoterowym do podawania dostawowego są podawane w bardzo niskich dawkach i wiążą się z niskim ryzykiem gromadzenia się w tkankach.

Ponadto wielokrotne stosowanie tych produktów jest wyjątkowo mało prawdopodobne. Dlatego PRAC zdecydował, że korzyści ze stosowania tych produktów przewyższają ryzyko.

### **Procedura ponownej oceny**

Po przyjęciu zalecenia PRAC podczas posiedzenia w marcu 2017 r. dwa podmioty odpowiedzialne (Bracco i GE Healthcare) wyraziły swój brak akceptacji dla wstępnej rekomendacji PRAC.

PRAC potwierdził, że uwzględnił wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne w kontekście wstępnej procedury wyjaśniającej. Niezależnie od tego i biorąc pod uwagę szczegółowe informacje zapewnione przez podmioty odpowiedzialne, PRAC dokonał nowej oceny dostępnych danych w ramach ich ponownej oceny.

### **Wnioski PRAC na podstawie ponownej oceny**

PRAC uwzględnił szczegółowe informacje złożone przez podmioty odpowiedzialne w trakcie procedury ponownej oceny oraz dane naukowe stanowiące ich podstawę.

### **Gromadzenie się Gd w mózgu**

W odniesieniu do stwierdzenia, że praktycznie żadna ilość Gd nie ulega uwolnieniu z gadodiamidu w organizmie, PRAC zauważył, że przy temperaturze 37°C w surowicy człowieka Gd gwałtownie oddziela się od swojego chelatora *in vitro* (Frenzel i wsp. 2008). PRAC stwierdził, że wolniejsze uwalnianie Gd z gadodiamidu *in vivo* niż *in vitro* jest wysoce nieprawdopodobne. Wyższa trwałość *in vivo* niż *in vitro* wymagałaby obecności środków stabilizujących *in vivo*, ale podmiot odpowiedzialny nie przedstawił przekonujących dowodów potwierdzających wzrost trwałości związku Gd w organizmie.

W wielu preparatach, zwłaszcza tych zawierających liniowe, gadolinowe środki kontrastowe, występuje dodatkowa ilość wolnego chelatora po to, by zapewnić szybki wychwyt uwolnionego Gd. Jest to wyraźny dowód na to, że potencjalna dechelatywacja w organizmie jest stwierdzonym zjawiskiem. Spontaniczne uwolnienie Gd ze swojego chelatora, konkutowanie Gd z innymi metalami (np. w obszarach mózgu, które są bogate w metale) oraz konkutowanie chelatora z innymi chelatorami (no. makrocząsteczkami) może również zachodzić w organizmie. Złuszczka cynk, miedź i żelazo (Frenzel i wsp. 2008) są opisywane jako metale konkurujące, które mogą doprowadzać do uwalniania Gd; glikozoaminoglikany takie jak heparyna mogą wiązać Gd i usuwać go z farmakologicznego chelatora. Działania te można odtworzyć *in vitro* i dodatkowo zmniejszają one trwałość związków GdCA *in vivo*.

W odniesieniu do znaczenia badania *ex-vivo* dotyczącego dystrybucji i przeprowadzonego przez Frenzela i wsp. (2017) PRAC przyznał, że to badanie nie przyczynia się do zrozumienia, w jakiej dokładnie formie gadolinowe środki kontrastowe są magazynowane w organizmie, jednak PRAC stwierdził, że badanie to, podobnie jak inne badania, potwierdza, że chelatory o budowie liniowej prowadzą do magazynowania większej ilości Gd i że istnieje różnica pomiędzy liniowymi i makrocyclicznymi chelatorami w zakresie ich wiązania się z nierozpuszczalnymi makrocząsteczkami. Wiele badań (w tym Port i wsp. 2009, Sieber i wsp. 2008) wykazało dość słabe wiązanie się chelatorów z Gd, co sprawia, że całkowita trwałość tego związku *in vivo* nie jest prawdopodobna.

W odniesieniu do twierdzenia podmiotów odpowiedzialnych, że liniowe GdCA nie prowadzą do bardziej nasilonego zatrzymywania Gd i nie są uwalniane z mózgu wolniej niż makrocykliczne GdCA, PRAC stwierdził, że badanie McDonald i wsp. (2017), potwierdzające zwiększoną intensywność sygnału w obrazie T1 w bocznych jądrach zębatym szczura 1 tydzień po podaniu środków makrocyklicznych (Gadovist i Prohance), ma wiele niedociągnięć:

- W obszarze mózgu, który McDonald i wsp. uznali za jądro zębate (DN), wykryto tylko niewielki sygnał, ale nie jest to przekonujące, biorąc pod uwagę przedstawione dane liczbowe.
- Kształt i wielkość sygnału w obrazie T1 są zdecydowanie inne niż kształt sygnału opisywanego w dwóch innych najnowszych publikacjach (Jost i wsp. 2016 oraz Robert i wsp. 2015) i nie jest w pełni jasne, czy obszar wzmocnienia sygnału faktycznie odpowiada DN, czy innym obszarom w mózgu.
- Zatrzymywanie Gd badano na dość wczesnym (jeden tydzień) etapie po zaprzestaniu leczenia, stąd wykryty Gd może nie odpowiadać formie, w której jest on długotrwale magazynowany. Smith i wsp. w 2017 roku napisali, że poziom magazynowanego Gd nadal zmniejsza się po jednym tygodniu, co świadczy o tym, że istnieje pula, która jest tylko przejściowo magazynowana i różni się od materiału, który utrzymuje się przez długi czas.
- Raczej wysoki i wyjątkowo zmienny poziom Gd w tkance u zwierząt kontrolnych, którym podawano sól fizjologiczną. Wszystkie zwierzęta powinny otrzymywać wodę z tego samego źródła.
- Ponadto po podaniu GdCA wykryto w różnych tkankach gęste złogi za pomocą transmisyjnej mikroskopii elektronowej (ang. transmission electron microscopy, TEM), które uznano za złogi Gd. Nie jest w pełni jasne, na ile wiarygodna była metoda oceny ilościowej Gd w tkance.
- Wysokie poziomy Gd przy wysokiej zmienności międzyosobniczej wykryto w grupie kontrolnej, w której stosowano sól fizjologiczną. Autorzy nie byli w stanie przedstawić rozsądnego wyjaśnienia tego zjawiska. Należy podkreślić, że McDonald i wsp. (2017) zaobserwowali odkładanie Gd w bardzo niewielkim stopniu. Jednak opisali wynik badania TEM gęstości elektronowej grudek w tkankach zwierząt leczonych ProHance, które początkowo uznano za złogi Gd, z oczywistego powodu, jakim był ich identyczny wygląd. Niemniej jednak dalsza analiza nie wykazała w nich obecności Gd, dlatego założono, że poziom Gd w tkankach był niższy. Nie zakwestionowano również i nie wyjaśniono, jakiego innego pochodzenia mogły być te zmiany. Ponadto standardowe odchylenie zawartości Gd w mózgu było niezwykle wysokie w przypadku Gadovistu. W związku z tymi obserwacjami pojawia się podejrzenie, że metoda stosowana w celu oznaczenia poziomu Gd jest w określonych warunkach niewiarygodna.

Ze względu na te wątpliwości sformułowanie wniosków na temat różnego lub podobnego zachowania poszczególnych środków kontrastowych badanych przez McDonalda i wsp. jest niemożliwe.

PRAC zauważył także, że McDonald i wsp. testowali wysokie dawki GdCA (20x2,5 mmol), a czas trwania badania jest porównywalnie krótki (np. suma dawek testowanych przez Frenzela i wsp. w 2017 roku stanowiła połowę tych, które badał McDonald i wsp. (10x2,5 mmol), podczas gdy czas, jaki upłynął przed pobraniem ostatniej próbki tkanki przez Frenzela i wsp. w 2017 r. wyniósł 24 dni zamiast 7 dni, jak w badaniu prowadzonym przez McDonalda w 2017 r.).

W związku z tym PRAC uznał, że badanie McDonalda nie wpłynęło na zmianę ich wcześniejszych wniosków i zauważył, że pogląd ten podziela również grupa ekspertów zwołana ad hoc 19 czerwca.

Ponadto niskie stężenia gadolinowych środków o budowie liniowej oraz makrocyklicznej wykryto w badaniach nieklinicznych i klinicznych za pomocą spektrometrii mas. W badaniach nieklinicznych (Robert i wsp. 2016 Lohrke i wsp. 2015; Lohrke i wsp. 2016; Kartamihardja i wsp. 2016a; Kartamihardja i wsp. 2016b; Smith i wsp. 2017; Rasschaert i wsp. 2016; nieopublikowane badania

podmiotów odpowiedzialnych) poziomy były przeważnie 10-krotnie wyższe w przypadku środków liniowych.

Dane z klinicznych badań post mortem są niejednorodne i dlatego trudno jest porównać poziomy. Jednak dane te należy uwzględnić w kontekście badań nieklinicznych wykazujących wyższe poziomy gadolinu w tkankach mózgu po ekspozycji na liniowe GdCA w porównaniu z ekspozycją na makrocykliczne GdCA. Dowody niekliniczne wskazują również na możliwość uwalniania gadolinu z chelatującego ligandu w mózgu w przypadku liniowych GdCA, nie dotyczy to jednak makrocyklicznych GdCA (Frenzel i wsp. 2017).

Zgodnie z obecną wiedzą na temat odkładania się gadolinu w mózgu związki liniowe wykrywano w mózgu w większym stopniu niż związki makrocykliczne, gdyż wydaje się, że są one magazynowane w formie, która uniemożliwia wczesne wymywanie. Dlatego też szczególnie związki liniowe utrzymują się w mózgu. Wynik badania klinicznego (np. Radbruch i wsp.) wskazujący na to, że środki makrocykliczne nie powodują zwiększenia intensywności sygnału w obrazie T1 w mózgu potwierdziły inne grupy i dlatego uznano go za uzasadniony.

Podsumowując, PRAC uznał, że nie ma nowych argumentów, które mogłyby w sposób przekonujący zakwestionować wcześniejszy pogląd Komitetu dotyczący dechelatacji Gd i ważnej roli niskiej trwałości liniowych związków GdCA w odkładaniu się ich w tkankach.

### **Toksyczność związana z gromadzeniem się Gd w mózgu**

Toksyczność GdCA wiązano głównie z oddzielaniem się Gd od chelatowanych związków. Uważa się, że ta dysocjacja jest związana z różnicami w trwałości kompleksów pomiędzy różnymi typami GdCA (Spencer i wsp. 1997). Jony lantanowców takich jak gadolin mogą wiązać się z enzymami wiążącymi  $Ca^{2+}$  i zakłócać funkcjonowanie kanałów wapniowych na skutek konkurowania z  $Ca^{2+}$  w procesach komórkowych i biochemicznych, prowadząc do działań niepożądanych o charakterze biologicznym (Sherry i wsp. 2009).

W odniesieniu do badań nieklinicznych wykazano, że niechelatowany gadolin w formie chlorku gadolinu jest toksyczny i wywołuje m.in. martwicę komórek, zwłóknienie i zmiany związane z odkładaniem związków mineralnych (Spencer i wsp. 1997; Rees i wsp. 1997), a badanie *in vitro*, które przeprowadzono na neuronach szczurów, wykazało wywołaną przez gadolin cytotoksyczność wtórną do uszkodzenia oksydacyjnego (Xia i wsp. 2011).

W świetle dostępnych danych z badań obserwacyjnych, które jak do tej pory nie potwierdziły ryzyka związanego z gromadzeniem się Gd w mózgu, PRAC stwierdził, że:

- znaczenie badania Welk i wsp. (2016) jest ograniczone, a wniosek, że wyniki nie wskazują na związek pomiędzy ekspozycją na GdCA a rozwojem parkinsonizmu jest przedwczesny. Jednak świadczy to o złożoności i trudnościach związanymi z celem analizy potencjalnych skutków neurologicznych.
- wyniki badania Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) (McDonald i wsp., 2017, rękopis w przygotowaniu) mają ograniczone znaczenie ze względu na małą wielkość prób, stosunkowo krótki okres obserwacji w odniesieniu do potencjalnie długotrwałych działań, brak dyskusji na temat czułości przewidywanych punktów końcowych dotyczących wykrywania potencjalnych działań niepożądanych, brak pełnych szczegółowych informacji na temat metod statystycznych i ich mocy oraz ze względu na to, że ogólnie mają one zbyt ograniczony charakter, żeby mogły stanowić potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania GdCA.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz stwierdzenie, że nie ma klinicznych dowodów świadczących o neurotoksyczności odłożonego gadolinu, PRAC uznał, że chociaż kliniczne konsekwencje zatrzymywania

gadolinu w mózgu są obecnie nieznane lub niejasne, brak informacji lub ograniczone informacje z opisów przypadków nie mogą zostać uznane za dowód, że taka toksyczność nie występuje.

Do obszarów w mózgu o najwyższym potencjale w zakresie gromadzenia się gadolinu w mózgu należy jądro zębate i gałka biała. Obszary te są zaangażowane w regulację kontrolowanego i niekontrolowanego ruchu; potencjalne zdarzenia niepożądane mogłyby obejmować ataksję, drżenia i inne zaburzenia motoryczne. Działania niepożądane mogłyby mieć charakter opóźniony lub subtelny i wpływać m.in. na motorykę subtelną lub zaburzenie funkcji poznawczych, zwłaszcza u osób ze współwystępującą chorobą neurologiczną.

### **Wskazanie dotyczące stosowania produktu Omniscan do badania określonych narządów**

W odniesieniu do stwierdzenia dotyczącego wskazania do stosowania produktu Omniscan w badaniu kardiologicznym PRAC podkreślił, że nadrzędnym celem obrazowania perfuzji serca jest wykrycie niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej lub kardiomiopatii. Obrazowanie perfuzji w MRI jest przeważnie wykonywane zarówno podczas odpoczynku, jak również przy obciążeniu farmakologicznym (np. po podaniu adenozyliny lub dipirydamolu) i wykorzystuje technikę obrazowania dynamicznego, w której intensywność sygnału w mięśniu sercowym jest oceniana podczas pasażu bolusa środka kontrastowego. Rezonans magnetyczny serca obejmujący perfuzję i obrazowanie z opóźnioną fazą wzmocnienia dostarcza istotnych informacji w zakresie żywotności tkanki w różnych chorobach układu krążenia i w zakresie niezbędnym do odpowiedniego postępowania i leczenia tych chorób.

W nawiązaniu do stwierdzenia, że gadodiamid (Omniscan) ma wyjątkowe wskazanie do obrazowania perfuzji mięśnia sercowego, PRAC stwierdził, że wskazanie do obrazowania MRI całego organizmu obejmuje badanie obrazowe serca, w tym również perfuzję mięśnia sercowego.

Wnioski te są zgodne z opinią ekspertów wyrażoną podczas spotkania ad hoc ekspertów, tj. że środki liniowe i makrocykliczne mogą być stosowane wymiennie w obrazowaniu serca i że nie ma stwierdzonej lub zauważalnej różnicy w ich klinicznej użyteczności.

### **Wskazanie do stosowania Multihance w określonych populacjach**

W odniesieniu do stosowania Multihance w populacji pediatrycznej zauważono, że chociaż rak wątrobowokomórkowy oraz zmiany przerzutowe często występują w populacji osób dorosłych, choroby wątroby u dzieci mają raczej charakter rozszany niż ogniskowy, a nowotwory są rzadkie. PRAC stwierdził na podstawie dostępnych danych, że Multihance może być dalej stosowany u pacjentów pediatrycznych do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą.

### **Wyższa relaksacyjność Multihance**

W odniesieniu do twierdzeń dotyczących wyższej relaksacyjności Multihance prowadzącej do lepszego wzmocnienia obrazu i skuteczności diagnostycznej w porównaniu z innymi GdCA zauważono, że wyższa relaksacyjność, która prowadzi do uzyskania silniejszego sygnału i jaśniejszego obrazu automatycznie nie przekłada się na różnice w skuteczności diagnostycznej. Dlatego wniosek, że istnieją znaczne i klinicznie ważne różnice w skuteczności diagnostycznej pomiędzy dwoma GdCA, wymaga potwierdzenia za pomocą silnych dowodów z badań klinicznych, w tym również dowodów świadczących o uzyskaniu lepszego rezultatu klinicznego i leczenia pacjenta, których obecnie brakuje; nie udowodniono wpływu na rozumowanie diagnostyczne i leczenie pacjenta.

Faktycznie, PRAC uwzględnił wyniki dwóch międzyosobniczych porównań naprzemiennych produktu Multihance w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała i dwóch aktywnych komparatorów (gadopentetonianu dimegluminy i gadodiamidu) w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała stosowanych u pacjentów o

zdiagnozowanej lub podejrzewanej chorobie mózgu lub kręgosłupa, u których wykonano MRI ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (MH-109, MH-130) i wywnioskowano, że w badaniach stosowano zaślepienie porównanie obrazów MRI, które otrzymano przy równoległym użyciu dwóch GdCA i uzyskano wyniki przemawiające na korzyść Multihance ze względu na jaśniejsze obrazy, ale nieodziewierdzające żadnej różnicy w kontekście dostępnej informacji diagnostycznej lub wpływu na rozumowanie diagnostyczne, leczenie pacjenta lub rezultat kliniczny. Szczególnie stwierdzono, że wyniki badań nie wykazały bezpośredniego wpływu na leczenie pacjenta.

Ponadto w odniesieniu do ChPL makrocyklicznych GdCA (Dotarem, Prohance i Gadovist), która zaleca wyższą dawkę w obrazowaniu OUN w celu poprawy wizualizacji i w angiografii, jednak nie w obrazowaniu całego ciała, PRAC stwierdził, że należy przedstawić mocne dowody z porównawczych badań klinicznych potwierdzające istnienie klinicznie istotnych różnic w skuteczności diagnostycznej pomiędzy Multihance i środkami makrocyklicznymi, a nie porównanie zatwierdzonych ChPL, które może wiązać się z pewnymi ograniczeniami.

W nawiązaniu do stwierdzenia o niższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obrębie układu krążenia w przypadku stosowania Multihance PRAC zauważył, że zarówno dane z badań nieklinicznych, jak i klinicznych nie wskazują na różnicę w ryzyku wystąpienia zaburzeń w obrębie układu krążenia (w tym wydłużenia QT) pomiędzy środkami do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą.

### **Nadwrażliwość**

W świetle potencjalnych różnic w częstotliwości występowania reakcji nadwrażliwości PRAC zwrócił uwagę, że są to znane, nieczęsto występujące reakcje na wszystkie GdCA. Mimo szerokiego stosowania tych środków na całym świecie poważne reakcje niepożądane są rzadkie; pokrzywka jest najczęściej występującym objawem. Do zgonów dochodzi niezwykle rzadko. Chociaż u pacjentów z alergią na leki w wywiadzie ryzyko rozwoju reakcji może być wyższe, jest ono nadal bardzo niskie. Punktowe testy skórne mogą pomóc w wyborze alternatywnego GdCA. Można również zastosować premedykację za pomocą środków antyhistaminowych i kortykosteroidów. Zasadniczo można oczekiwać dostępności odpowiednich leków, sprzętu i obecności personelu doświadczonego w postępowaniu przy reakcjach nadwrażliwości w każdym ośrodku radiologicznym.

W odniesieniu do rzekomych różnic w reakcjach nadwrażliwości pomiędzy produktem Omniscan i innymi GdCA, stwierdzonych na podstawie metaanaliz dostępnych danych epidemiologicznych, PRAC stwierdził, że te różnice są zbyt subtelne, aby mogły wpłynąć na stosunek korzyści do ryzyka i że konieczne byłyby badania kliniczne zakrojone na niezwykle szeroką skalę, żeby możliwe było potwierdzenie różnic statystycznych w częstotliwości występowania reakcji nadwrażliwości. Eksperti na zwołanym ad hoc spotkaniu ekspertów byli tego samego zdania.

### **NSF**

W nawiązaniu do uwzględnienia ryzyka rozwoju NSF PRAC, choć oparł się na wcześniejszej ocenie i klasyfikacji ryzyka NSF związanego z produktami GdCA, wziął pod uwagę, że ryzyko NSF decyduje o profilu bezpieczeństwa GdCA i jest uwzględniane w całościowej ocenie profilu bezpieczeństwa tych produktów oraz wpływu na stosunek korzyści do ryzyka.

### **Ocena krajowa**

W odniesieniu do procedury wyjaśniającej i poprzedniej oceny na poziomie krajowym (zmiana typu II polegająca na rozszerzeniu wskazania Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038) należy zauważyć, że ocena wniosku dotyczącego zmiany miała inny zasięg niż procedura wyjaśniająca prowadzona na podstawie artykułu 31; w rezultacie te dwie procedury opierają się na różnym zestawie danych,

dlatego inny wynik może być uzasadniony. Ponadto, ponieważ zmiana została uwzględniona równolegle z przeglądem dokonany przez PRAC, uznano, że wnioski dotyczące zmiany pozostały bez uszczerbku dla rezultatu trwającego przeglądu UE.

### **Badania kliniczne**

PRAC utrzymał swój pogląd, że przeprowadzenie badań klinicznych, które w pełni rozwiązałyby kwestie potencjalnego ryzyka związanego z gromadzeniem się Gd w mózgu, nie byłoby możliwe w rozsądnym okresie. Gdyby jednak takie badania miały zostać przeprowadzone, pacjenci musieliby ponosić ryzyko aż do czasu zakończenia trwającego badania.

### **Działania służące zminimalizowaniu ryzyka**

Podmioty odpowiedzialne przedstawiły wiele propozycji działań minimalizujących ryzyko w odniesieniu do gromadzenia się i zalegania GdCA w mózgu pacjentów poddanych ekspozycji na te środki podczas procedur diagnostycznych:

- aktualizacja ChPL w celu uświadomienia lekarzowi zjawiska gromadzenia się tych środków w mózgu oraz ograniczenie ekspozycji i informowanie o takiej aktualizacji;
- uzupełnienie informacji w ChPL o programy edukacyjne oparte na dowodach;
- rozszerzenie dawkowania o niższe dawki w określonych zastosowaniach i warunkach klinicznych, w których wykorzystywana jest zaawansowana technologia.

Po pierwsze, PRAC zauważył, że gromadzenie się tych środków w mózgu jest naturalną właściwością liniowych GdCA do podawania dożylnego i dlatego informacja o gromadzeniu się tych środków w mózgu w ChPL nie doprowadzi do ograniczenia potencjalnego ryzyka z tym związanego, podobnie jak wprowadzenie materiałów edukacyjnych poruszających tę kwestię.

Ponadto PRAC stwierdził, że nie ma możliwości ograniczenia stosowania liniowych GdCA do podawania dożylnego do określonych wskazań lub określonych grup pacjentów, gdyż:

- obecnie nie zidentyfikowano żadnej określonej grupy o mniejszym ryzyku gromadzenia się gadolinu w mózgu. W związku z tym potencjalne ryzyko gromadzenia się i zalegania gadolinu w tkankach ciała nie może zostać zminimalizowane przez rekomendacje zmierzające do przeciwwskazania stosowania tych środków w określonych grupach (np. u dzieci, kobiet ciężarnych, osób z zaburzoną czynnością nerek, innych grupach) lub poprzez unikanie stosowania do określonych skanów lub w określonych warunkach klinicznych, w tym wielokrotnego stosowania lub poprzez ograniczenie ponownej ekspozycji na określone środki lub klasy produktów. PRAC zauważył również, że z kolei w przypadku NSF udało się zidentyfikować określoną grupę pacjentów (niewydolność nerek i pacjenci w okołoperacyjnym okresie przeszczepu wątroby) i wydaje się, że unikanie stosowania tych środków w tej populacji zminimalizowało ryzyko NSF.
- Ponadto wdrożenie tych działań w praktyce wydaje się niemożliwe w warunkach klinicznych. W codziennej praktyce istnieją trudności związane z wdrożeniem skutecznego ograniczenia liczby podawanych dawek przez całe życie pacjenta. Ograniczenie liczby dawek może być niemożliwe w praktyce klinicznej, ponieważ wcześniejsze ekspozycje na GdCA mogły nie zostać odpowiednio zarejestrowane z uwzględnieniem typu zastosowanego GdCA. Ponadto częstotliwość i moment podawania mogą nie być całkowicie rejestrowane w dokumentacji pacjentów radiologicznych i/lub dostępne dla przyszłych radiologów lub lekarzy ogólnych w przypadku wielokrotnej zmiany radiologa/lekarza ogólnego przez pacjenta w związku z nowym miejscem zamieszkania lub z innych powodów.

- Mimo ograniczenia stosowania liniowych GdCA pacjenci z pozostałej populacji nadal będą narażeni na ryzyko szkody, bez znajomości bezpiecznej wartości progowej zalegania gadolinu, który uległ dechelatyacji, w mózgu i innych tkankach w organizmie. Ponadto nie jest możliwe ustalenie czasu, w którym żadne potencjalne działanie niepożądane nie ujawni się.

Dlatego w odniesieniu do dowodów dotyczących gromadzenia się Gd w mózgu i prawdopodobnych szkodliwych działań oraz zalegania Gd w innych tkankach i związanego z tym ryzyka, biorąc pod uwagę, że mniej restrykcyjne środki minimalizujące ryzyko nie są wykonalne lub wystarczające do tego, żeby obniżyć niebezpieczeństwo gromadzenia się gadolinu w mózgu i innych tkankach do akceptowalnego poziomu, PRAC uznał, że zawieszenie dopuszczenia do obrotu dla liniowych GdCA do podawania dożylnego jest najbardziej odpowiednim sposobem obniżenia ryzyka związanego z tymi produktami.

### ***Konsultacja z ekspertami***

PRAC uznał, że uzasadnione było zwołanie ad hoc drugiego spotkania ekspertów w celu omówienia niektórych aspektów, które uwzględniono w szczegółowym uzasadnieniu przedstawionym przez Bracco i GE Healthcare.

Generalnie eksperci przedstawili rozbieżne poglądy na temat działań minimalizujących ryzyko.

Jedna grupa ekspertów (w tym przedstawiciel pacjentów) poparła zalecenie PRAC (tj. zawieszenie pozwolenia dla środków liniowych oprócz produktu Primovist i przeznaczonego do dostawowego podawania preparatu Magnevist) oraz jego uzasadnienie, z wyjątkiem zawieszenia Multihance do obrazowania wątroby wobec braku środków makrocyklicznych o takim wskazaniu i braku dostępności Primovist w jednym państwie członkowskim. Wspomniano również, że obecnie eksperci mają niewielkie, jeśli w ogóle jakiegokolwiek, obawy dotyczące stosowania środków makrocyklicznych w praktyce klinicznej, a aktualne obawy dotyczące bezpieczeństwa wszystkich GdCA wynikają z klinicznego zastosowania liniowych GdCA.

Inna grupa ekspertów zgodziła się ze stwierdzeniem, że środki makrocykliczne są bardziej stabilne i preferowane jako środki kontrastowe pierwszej linii. Jednak nie wyrazili oni swojego poparcia dla zawieszenia pozwolenia dla środków liniowych, które mogą być preferowane przez niektórych radiologów ze względu na ich techniczne właściwości w określonych chorobach (np. obrazowaniu piersi lub mózgu), zwłaszcza tych, które nie wymagają częstego obrazowania lub które mogłyby być stosowane jako środki „drugiej linii”. Zgodnie z tą opinią ważne byłoby także uzupełnienie tej strategii wysiłkami ukierunkowanymi na skuteczniejsze informowanie pracowników ochrony zdrowia, zwłaszcza lekarzy praktyków zlecających obrazowanie, na temat wyboru środka kontrastowego w zależności od chorób i wskazań, po to by umożliwić podniesienie ogólnej świadomości w zakresie analizy ryzyka i korzyści.

Grupa ekspertów zajęła również pośrednie stanowisko w odniesieniu do opinii, że pozwolenie na środki liniowe nie powinno zostać zawieszono, ale środki makrocykliczne powinny być stosowane jako środki kontrastowe pierwszej linii (z wyjątkiem badania wątroby), chyba że odpowiednie dane z badań klinicznych, przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, jasno wykażą lepsze rezultaty leczenia pacjenta w przypadku zastosowania środka liniowego w porównaniu z podaniem środków makrocyklicznych.

W przypadku wszystkich gadolinowych środków kontrastowych eksperci stwierdzili, że należy zastosować ogólne zasady „jak najniższego osiągalnego poziomu” (ALARA) i że ekspozycja na wszystkie GdCA powinna zostać zminimalizowana poprzez redukcję dawki lub, jeśli to możliwe, poprzez zastosowanie alternatywnych metod diagnostycznych.



Szczegółowe wnioski, które sformułowano podczas spotkania, są dostępne w załączniku 11 do raportu z oceny PRAC.

## **Ostateczny stosunek korzyści do ryzyka**

### *Liniowe GdCA*

Biorąc pod uwagę dowody świadczące o gromadzeniu się GdCA w mózgu, fakt, że liniowe związki są wykrywane w mózgu w znacznie większej ilości niż związki makrocykliczne oraz że pozostają one w mózgu przez dłuższy czas, a także działania toksyczne Gd, które wykazały badania niekliniczne, jak również poważne obawy dotyczące potencjalnych neurologicznych skutków odkładania się tych środków w innych tkankach i związanego z tym przewidywanego ryzyka, stwierdzone ryzyko związane z zastosowaniem liniowych GdCA (w tym ryzyko NSF i powstawanie blaszek gadolinowych), a także uwzględniając ogólny profil bezpieczeństwa tych środków, PRAC podtrzymał swój wniosek, że korzyść ze wzmocnienia obrazów MR po dożylnym podaniu liniowych środków nie przewyższa znanego i potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem tych produktów.

PRAC odniósł się również do dwóch liniowych GdCA, kwasu gadoksetowego (Primovist) i kwasu gadobenowego (Multihance). Produkty te podlegają wychytowi wątrobowemu i dlatego są klinicznie użyteczne w obrazowaniu słabo unaczynionych zmian w wątrobie, zwłaszcza w obrazowaniu z opóźnioną fazą, których nie udaje się odpowiednio zbadać za pomocą niewychwytywanych środków i w związku z tym umożliwiają wczesną diagnozę chorób zagrażających życiu. W związku z tym PRAC uznał, że korzyści związane ze stosowaniem kwasu gadobenowego i gadoksetowego przewyższają ryzyko w kontekście obrazowania wątroby z opóźnioną fazą. Jednak PRAC stwierdził, że kliniczna użyteczność przewyższająca ryzyko związane z gromadzeniem się gadolinu jest ograniczona do obrazowania wątroby z opóźnioną fazą i dlatego zalecił, żeby wskazanie do stosowania kwasu gadobenowego zostało ograniczone wyłącznie do tego przypadku. PRAC zauważył, że kwas gadoksetowy ma wyłącznie wskazanie do obrazowania wątroby.

### *Makrocykliczne GdCA*

W odniesieniu do bardzo niskiego potencjału zalegania gadolinu w tkankach, ich trwałości i niskiego ryzyka dechelatacji PRAC podtrzymał swoje stwierdzenie, że korzyści ze stosowania środków makrocyklicznych przewyższają ryzyko. PRAC zalecił ograniczenie stosowania do najniższej dawki, która zapewnia wystarczające – dla celów diagnostycznych – wzmocnienie oraz poprzez umieszczenie odpowiedniego ostrzeżenia w drukach informacyjnych w celu minimalizacji potencjału gromadzenia się gadolinu w mózgu i innych narządach oraz tkankach.

### *Produkty GdCA do podawania dostawowego*

PRAC podtrzymał również swoje wnioski, że korzyści dostawowego podawania produktu GdCA o budowie liniowej – Magnevist – przewyższają ryzyko (z zastrzeżeniem zmian w drukach informacyjnych), gdyż są podawane w bardzo niskich dawkach i wiążą się z niskim ryzykiem gromadzenia się w tkankach.

## Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- Dane dotyczące trwałości, podobnie jak badania in vitro i niekliniczne, wykazują, że liniowe gadolinowe środki kontrastowe (GdCA) uwalniają gadolin z cząsteczek ligandu w większym stopniu niż środki makrocycliczne.
- Stężenie gadolinu oznaczano w mózgu, zarówno pośrednio za pomocą badań wykazujących wzrost intensywności sygnału, jak i bezpośrednio w badaniach oznaczających stężenia gadolinu za pomocą spektrometrii mas, w tym również metod, która pozwalały na lokalizację w mózgu (LA-ICP-MS) i różnicowanie gatunków Gd (GPC-MS).
- Na podstawie danych z badań nieklinicznych stwierdzono, że środki zarówno liniowe, jak i makrocycliczne mają zdolność do rozprzestrzeniania się w mózgu. Środki liniowe są jednak zatrzymywane i pozostają przez okres do jednego roku lub dłużej. Środki makrocycliczne prowadzą tylko do przejściowego wzrostu poziomu Gd w mózgu i podlegają wczesnemu wymyciu.
- Chociaż nie wykazano jeszcze żadnych niekorzystnych działań o charakterze neurologicznym, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych lub motorycznych, w związku z gromadzeniem się gadolinu w mózgu, dane dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa są ograniczone. W kontekście danych potwierdzających dechelatazację liniowych środków in vivo i znanej toksyczności niechelatowanego gadolinu prawdopodobne jest wystąpienie szkodliwego działania oraz potencjalnego wpływu na proces chorobowy. Toksyczność obserwuje się w innych tkankach, w których gadolin gromadzi się (są to m.in. NSF, blaszki skórne), potwierdzają to również dane z badań nieklinicznych.
- Badania niekliniczne i kliniczne wykazały gromadzenie się gadolinu w wielu innych tkankach, w tym w wątrobie, nerkach, mięśniach, skórze i kościach. Dowody zdecydowanie sugerują istnienie korelacji pomiędzy możliwością uwalniania gadolinu z ligandu a stopniem jego zatrzymywania w tych tkankach i narządach.
- Stosowanie liniowych GdCA wiąże się z ryzykiem rozwoju NSF, chociaż na podstawie spontanicznych zgłoszeń niepożądanych reakcji na lek można stwierdzić, że obecne działania minimalizujące ryzyko wydają się skuteczne.
- Istnieją również dowody, że oprócz rozwoju NSF ekspozycja na liniowe GdCA może wiązać się również z innymi szkodliwymi skutkami, zwłaszcza w formie gadolinowych blaszek skórnych.
- Wydaje się, że badania kliniczne, zarówno obserwacyjne, jak i interwencyjne, które mogłyby wyjaśnić poważne obawy związane z możliwością wystąpienia skutków neurologicznych, są niewykonalne w rozsądnym okresie. Ma to związek z zakresem omawianych potencjalnych skutków, koniecznością długotrwałej obserwacji i brakiem jednolitej populacji pacjentów poddawanych MRI.
- PRAC rozważył opcje działań służących zminimalizowaniu ryzyka. Jednak ze względu na brak możliwości identyfikacji określonej grupy pacjentów o mniejszym ryzyku gromadzenia się lub bezpiecznym poziomie zatrzymywania gadolinu w mózgu, ograniczenie stosowania liniowych GdCA do określonych wskazań lub grup pacjentów uznano za niestosowne. PRAC stwierdził również, że wdrożenie skutecznego ograniczenia liczby podawanych dawek przez całe życie pacjenta wiąże się z trudnościami w codziennej praktyce.
- PRAC uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem liniowych GdCA do podawania dożylnego i zawierających kwas gadobenowy (we wszystkich wskazaniach oprócz obrazowania wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid, biorąc pod uwagę ogólny profil bezpieczeństwa, w tym dodatkowe potencjalne ryzyko szkodliwego wpływu gromadzenia się gadolinu w mózgu i innych tkankach, przewyższa korzyści.

- PRAC uwzględnił również fakt, że liniowe środki do podawania dożylnego, Multihance (kwas gadobenowy) i Primivost (kwas gadoksetowy), podlegają wychwytowi wątrobowemu i dlatego są klinicznie użyteczne w obrazowaniu słabo unaczynionych zmian w wątrobie (zwłaszcza w obrazowaniu z opóźnioną fazą), których nie udaje się odpowiednio zbadać za pomocą środków niewychwytywanych przez wątrobę i w związku z tym umożliwiają wczesną diagnozę chorób zagrażających życiu. Dlatego też PRAC uznał, że korzyści ze stosowania kwasu gadobenowego i kwasu gadoksetowego przewyższają ryzyko związane z podawaniem tych produktów podczas obrazowania wątroby.
- W odniesieniu do Magnevist (kwasu gadopentetowego) do wstrzykiwań dostawowych, biorąc pod uwagę niską dawkę, ograniczony potencjał wielokrotnej ekspozycji pacjentów i brak dowodów na gromadzenie się w mózgu, PRAC stwierdził, że korzyści ze stosowania produktu przewyższają ryzyko związane z jego podawaniem.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty, PRAC stwierdził, że:

Stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających gadobutrol, kwas gadoterowy, gadoteridol, kwas gadoksetowy do podawania dożylnego, kwas gadobenowy do podawania dożylnego we wskazaniu do obrazowania wątroby, kwas gadoterowy do podawania dostawowego i kwas gadopentetowy do podawania dostawowego jest korzystny, z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych:

- zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla dostawowego środka liniowego zawierającego kwas gadopentetowy (Magnevist) oraz liniowego środka do podawania dożylnego, takiego jak kwas gadoksetowy (Primivost) oraz kwas gadobenowy (Multihance), wraz ze zmianami w ChPL w punktach 4.1, 4.2, 4.4 i 5.2, w tym usunięcie wskazań,
- zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla środków makrocyklicznych (gadoteridolu (Prohance), gadobutrolu (Gadovist), kwasu gadoterowego (Dotarem i Artirem)) wraz ze zmianami w ChPL w punktach 4.1. i 4.2.

Stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających kwas gadobenowy do podawania dożylnego (we wszystkich innych wskazaniach niż obrazowanie wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy (do podawania IV) oraz gadowersetamid przestał być korzystny i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów powinny zostać zawieszane.

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu PRAC zalecił podmiotom odpowiedzialnym przedstawienie dowodów:

- świadczących o klinicznie istotnych korzyściach, które nie są obecnie znane w określonej populacji lub wskazaniu i które przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem tego produktu,
- lub potwierdzających, że produkt (potencjalnie zmodyfikowany lub nie) nie podlega znaczącej dechelatacji i nie prowadzi do zatrzymywania gadolinu w tkankach, w tym w mózgu u ludzi.

## Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

### **Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

CHMP, po rozważeniu zalecenia PRAC, jest zdania, że niezbędne są następujące wyjaśnienia i zalecenie w związku z kwestami poruszonymi przez PRAC:

W odniesieniu do stwierdzenia dotyczącego wczesnego wymywania środków makrocyklicznych: „środki makrocykliczne prowadzą tylko do przejściowego wzrostu poziomu Gd w mózgu i podlegają wczesnemu wymyciu”, CHMP uznał je za wystarczające w kontekście obserwacji, że pomiary stężenia gadolinu w mózgu w dłuższych okresach wykazały różnice pomiędzy środkami liniowymi i makrocyklicznymi w kontekście gromadzenia się ich wraz z upływem czasu. Dlatego stwierdzenie to nie zostaje podtrzymane.

CHMP następnie odniósł się do stwierdzenia dotyczącego potencjalnie szkodliwego działania związanego z gromadzeniem się gadolinu w mózgu: „*Chociaż nie wykazano żadnych niekorzystnych działań o charakterze neurologicznym, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych lub motorycznych, w związku z gromadzeniem się gadolinu w mózgu, dane dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa są ograniczone. W kontekście danych potwierdzających dechelatazację liniowych środków in vivo i znanych działań toksycznych niechelatowanego gadolinu na podstawie informacji z badań nieklinicznych możliwe jest wystąpienie szkodliwego działania oraz potencjalnego wpływu na proces chorobowy*”. Biorąc pod uwagę nasiloną ekspozycję i brak klinicznych lub nieklinicznych negatywnych skutków gromadzenia się gadolinu w mózgu CHMP uznał, że takie szkodliwe działania i potencjalny wpływ na proces chorobowy są bardziej „możliwe” niż „prawdopodobne”, ponieważ to drugie słowo mogłoby sugerować silniejszy potencjał wywoływania działań szkodliwych; w tym znaczeniu usunięto również słowo „jeszcze”.

Uzasadnienie dotyczące blaszek skórnych: „*istnieją również dowody, że oprócz rozwoju NSF ekspozycja na liniowe GdCA może wiązać się również z innymi szkodliwymi skutkami, zwłaszcza w formie gadolinowych blaszek skórnych*” opiera się na ograniczonej liczbie przypadków i dlatego CHMP nie uznał je za wystarczającą przyczynę zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla niektórych liniowych GdCA do podawania IV.

W odniesieniu do warunku zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić dowód, „*że produkt (potencjalnie zmodyfikowany lub nie) nie podlega znaczącej dechelatacji i nie prowadzi do zatrzymywania gadolinu w tkankach, w tym w mózgu u ludzi*” CHMP generalnie zgodził się z propozycją, jednak uznał za konieczne wyjaśnienie znaczenia tego warunku po to, by zapobiec nieporozumieniom. Dlatego w warunku tym nie należy uwzględnić „w tym w mózgu u ludzi”.

Ponadto CHMP, korzystając z okazji, wyjaśnił, że szkodliwe działania niechelatowanego gadolinu omawiane w punkcie dotyczącym naukowych podstaw z badań nieklinicznych w przypadku GdCA obserwowano w skórze i innych tkankach (prowadziły one do rozwoju NSF i blaszek skórnych) i uważa się, że mają one związek z gadolinem uwalnianym z chelatu. Co więcej, CHMP zauważył, że zmiany w ulotce informacyjnej Multihance (kwas gadobenowy) nie zostały w pełni oddane w raporcie z oceny PRAC, prawidłowe sformułowanie przedstawiono w Aneksie do tej opinii.

## Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Dane dotyczące trwałości, podobnie jak badania *in vitro* i niekliniczne, wykazują, że liniowe gadolinowe środki kontrastowe (GdCA) uwalniają gadolin z cząsteczek ligandu w większym stopniu niż środki makrocycliczne.
- Stężenie gadolinu oznaczano w mózgu, zarówno pośrednio za pomocą badań wykazujących wzrost intensywności sygnału, jak i bezpośrednio w badaniach oznaczających stężenia gadolinu za pomocą spektrometrii mas, w tym również metod, które pozwalały na lokalizację w mózgu (LA-ICP-MS) i różnicowanie gatunków Gd (GPC-MS).
- Na podstawie danych z badań nieklinicznych i klinicznych stwierdzono, że środki zarówno liniowe, jak i makrocycliczne mają zdolność do rozprzestrzeniania się w mózgu. Jednak, po zastosowaniu liniowych środków, gadolin, na oznaczalnych poziomach, jest zatrzymywany dłużej i utrzymuje się przez okres do jednego roku lub nawet dłuższy.
- Chociaż nie wykazano, żeby gromadzenie się gadolinu w mózgu wywoływało niepożądane działania neurologiczne, takie jak zaburzenia poznawcze i ruchowe, dane dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa są ograniczone. W kontekście danych potwierdzających dechelatazację liniowych środków *in vivo* i znanych działań toksycznych niechelatowanego gadolinu na podstawie informacji z badań nieklinicznych możliwe jest wystąpienie szkodliwego działania oraz potencjalnego wpływu na proces chorobowy.
- Badania niekliniczne i kliniczne wykazały gromadzenie się gadolinu w wielu innych tkankach, w tym w wątrobie, nerkach, mięśniach, skórze i kościach. Dowody zdecydowanie sugerują istnienie korelacji pomiędzy możliwością uwalniania gadolinu z ligandu a stopniem jego zatrzymywania w tych tkankach i narządach.
- Stosowanie liniowych GdCA wiąże się z ryzykiem rozwoju NSF, chociaż na podstawie spontanicznych zgłoszeń niepożądanych reakcji na lek można stwierdzić, że obecne działania minimalizujące ryzyko wydają się skuteczne.
- Uznaje się, że badania kliniczne, zarówno obserwacyjne, jak i interwencyjne, które mogłyby wyjaśnić poważne obawy związane z możliwością wystąpienia skutków neurologicznych, są niewykonalne w rozsądnym okresie. Ma to związek z zakresem omawianych potencjalnych skutków, koniecznością długotrwałej obserwacji i brakiem jednolitej populacji pacjentów poddawanych MRI.
- CHMP rozważył opcje działań służących zminimalizowaniu ryzyka. Jednak ze względu na brak możliwości identyfikacji określonej grupy pacjentów o mniejszym ryzyku gromadzenia się lub bezpiecznym poziomie zatrzymywania gadolinu w mózgu, ograniczenie stosowania liniowych GdCA do określonych wskazań lub grup pacjentów uznano za niestosowne. CHMP stwierdził również, że wdrożenie skutecznego ograniczenia liczby podawanych dawek przez całe życie pacjenta wiąże się z trudnościami w codziennej praktyce.
- CHMP uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem liniowych GdCA do podawania dożylnego i zawierających kwas gadobenowy (we wszystkich wskazaniach oprócz obrazowania wątroby), gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid, biorąc pod uwagę ogólny profil bezpieczeństwa, w tym dodatkowe potencjalne ryzyko szkodliwego wpływu gromadzenia się gadolinu w mózgu i innych tkankach, przewyższa korzyści.
- CHMP uwzględnił również fakt, że liniowe środki do podawania dożylnego, Multihance (kwas gadobenowy) i Primivost (kwas gadoksetowy), podlegają wychwytowi wątrobowemu i dlatego są klinicznie użyteczne w obrazowaniu słabo unaczynionych zmian w wątrobie (zwłaszcza w

obrazowaniu z opóźnioną fazą), których nie udaje się odpowiednio zbadać za pomocą środków niewychwytywanych przez wątrobę i w związku z tym umożliwiają wczesną diagnozę chorób zagrażających życiu. Dlatego też CHMP uznał, że korzyści ze stosowania kwasu gadobenowego i kwasu gadoksetowego przewyższają ryzyko związane z podawaniem tych produktów podczas obrazowania wątroby.

- W odniesieniu do Magnevist (kwasu gadopentetowego) do wstrzykiwań dostawowych, biorąc pod uwagę niską dawkę, ograniczony potencjał wielokrotnej ekspozycji pacjentów i brak dowodów na gromadzenie się w mózgu, CHMP stwierdził, że korzyści ze stosowania produktu przewyższają ryzyko związane z jego podawaniem.

## Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP twierdzi, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających gadobutrol, kwas gadoterowy, gadoteridol, kwas gadoksetowy do podawania dożylnego, kwas gadobenowy do podawania dożylnego we wskazaniu do obrazowania wątroby, kwas gadoterowy do podawania dostawowego i kwas gadopentetowy do podawania dostawowego pozostaje korzystny, z zastrzeżeniem zmian w drukach informacyjnych.

Dlatego też CHMP zaleca wprowadzenie zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających gadobutrol, kwas gadoterowy, gadoteridol, kwas gadoksetowy do podawania dożylnego, kwas gadobenowy do podawania dożylnego we wskazaniu do obrazowania wątroby, kwas gadoterowy do podawania dostawowego oraz kwas gadopentetowy do podawania dostawowego.

Ponadto CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid do podawania dożylnego przestał być korzystny.

Dlatego też, zgodnie z artykułem 116 dyrektywy 2001/83/WE CHMP zaleca zawieszenie pozwoleń dla produktów leczniczych zawierających gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid do podawania dożylnego.

W celu zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających gadodiamid, kwas gadopentetowy i gadowersetamid podmiot(y) odpowiedzialny(-e) powinien (powinny) dostarczyć dowody:

- świadczące o klinicznie istotnych korzyściach, które nie są obecnie znane w określonej populacji lub wskazaniu i które przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem tego produktu,
- lub potwierdzające, że produkt (potencjalnie zmodyfikowany lub nie) nie podlega znaczącej dechelatacji i nie prowadzi do zatrzymywania gadolinu w tkankach.

Ponadto CHMP uzgodnił, że komunikacja z pracownikami ochrony zdrowia powinna być prowadzona poprzez wspólne bezpośrednie zawiadomienia dla pracowników ochrony zdrowia przesyłane przez podmioty odpowiedzialne, co uzyskało akceptację podmiotów odpowiedzialnych.