

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP considerou a recomendação do PRAC adotada em 6 de julho de 2017.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Contexto

Os agentes de contraste que contêm gadolínio (ACGd) são complexos de gadolínio (III) paramagnético com diferentes tipos de quelantes orgânicos e são utilizados para melhoria do contraste em imagiologia por ressonância magnética (RM) e angiografia por ressonância magnética (ARM). Os ACGd podem ser diferenciados pela sua estrutura: linear (gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadobénico, ácido gadoxético, gadoversetamida) ou macrocíclica (gadoteridol, gadobutrol, ácido gadotérico), e pela carga global no complexo formado (iónico ou não iónico).

Numa consulta anterior ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, concluída em 2010, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) concluiu que o uso de ACGd estava associado ao risco de fibrose sistémica nefrogénica (FSN), uma síndrome grave e potencialmente fatal que inclui fibrose da pele, das articulações e dos órgãos internos em doentes com insuficiência renal. O CHMP concluiu que o risco de FSN é diferente para os diferentes agentes de contraste que contêm gadolínio, o que levou à categorização dos ACGd em três grupos de risco de FSN (alto risco, médio risco e baixo risco).

Desde a conclusão da consulta, foram publicados vários estudos em animais e seres humanos que demonstram acumulação do gadolínio após administração de ACGd em tecidos, tais como o fígado, os rins, os músculos e os ossos. Além disso, publicações recentes demonstraram que o gadolínio também se acumula no cérebro.

Em janeiro de 2016, no âmbito de um procedimento de avaliação única dos RPS, o PRAC reviu toda a literatura e dados disponíveis relacionados com a acumulação de gadolínio no cérebro e recomendou a retirada de frases da informação do medicamento de todos os ACGd que referem que os medicamentos não atravessam a barreira hematoencefálica intacta. Também foi solicitado aos titulares das AIM que atualizassem as especificações de segurança nos Planos de Gestão dos Riscos destes medicamentos, de modo a refletirem estas constatações. No entanto, o PRAC considerou que era necessário aprofundar os conhecimentos relativos à acumulação cerebral e às suas consequências clínicas no âmbito apropriado, requerendo assim uma revisão a nível da UE.

Em 9 de março de 2016, a Comissão Europeia iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm gadolínio e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC considerou todos os dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia dos medicamentos que contêm gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadobénico, ácido gadoxético, gadoteridol, gadobutrol, ácido gadotérico e gadoversetamida no âmbito do procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

Benefícios

O benefício dos ACGd foi demonstrado com base na sua capacidade de melhorar a qualidade da imagem de RM em comparação com os exames de RM sem contraste, apoiando o desempenho

diagnóstico desses exames na deteção de doenças, no prognóstico e no tratamento dos doentes para obter um resultado clínico específico. Esta melhoria do contraste demonstrou ser importante para a visualização da anatomia, fisiologia e funcionalidade de muitas áreas diferentes do organismo e de órgãos internos como parte dos exames de diagnóstico para investigação de uma vasta gama de doenças, incluindo cancro, doenças inflamatórias e doenças degenerativas.

As indicações aprovadas para os ACGd são gerais e estão relacionadas com exames/imagiologia de todo o corpo, o que inclui todos os órgãos, com a exceção dos ACGd com indicações direcionadas relacionadas com as propriedades físico-químicas específicas que permitem intensificar características específicas.

Para imagiologia do fígado, alguns ACGd permitem a possibilidade de uma imagem de fase tardia. Na realidade, existem duas fases da intensificação da RM do fígado com ACGd:

- a fase dinâmica, na qual todos os ACGd autorizados podem proporcionar uma intensificação da imagem do fígado,
- a fase tardia que se baseia na captação seletiva de um ACGd pelos hepatócitos funcionais, que resulta na intensificação e na visualização do parênquima hepático normal ao mesmo tempo que melhora a delimitação e a deteção de lesões, tais como quistos e carcinomas hepatocelulares.

Foi demonstrado que dois ACGd lineares, o ácido gadoxético e o ácido gadobénico, têm uma captação pelos hepatócitos e são os únicos agentes específicos para o fígado que podem proporcionar a imagem de fase quer dinâmica quer tardia. Isto é um benefício clinicamente relevante, pois permitem a intensificação da imagem de fase dinâmica do fígado para lesões hepáticas altamente vascularizadas e também a deteção de lesões que só são visíveis na fase tardia.

O ácido gadoxético apresenta uma captação substancial pelo fígado, é administrado numa dose reduzida (0,025 mmol/kg de peso corporal) e tem um intervalo curto até à aquisição da fase tardia (20 min). Demonstrou utilidade clínica na imagiologia do fígado. Por conseguinte, considera-se que o ácido gadoxético traz um benefício adicional à gestão dos doentes com uma exposição ao gadolínio que é minimizada pela baixa dose administrada, a muito significativa captação hepática e o curto intervalo até à aquisição da fase tardia.

O ácido gadobénico também demonstrou ter utilidade clínica no fígado e sofre captação hepática mas em menor grau, exige uma dose elevada (0,05 mmol/kg de peso corporal) e um período prolongado até ao início da imagem de fase tardia (40 min).

Além disso, dois medicamentos ACGd, o ácido gadopentético e o ácido gadotérico, estão autorizados em formulações para administração intra-articular em artrografia por ressonância magnética e são capazes de realçar lesões específicas. São administrados em baixas concentrações, aproximadamente 200 vezes inferiores às dos medicamentos ACGd para administração por via intravenosa, e o potencial de os doentes receberem grandes números de exposições repetidas é inferior para a indicação de artrografia por RM do que para as indicações do medicamento intravenoso.

Riscos

Dados não clínicos

Toxicidade do gadolínio não quelado

Em estudos não clínicos, o gadolínio não quelado demonstrou ser tóxico, com efeitos que incluem necrose celular, fibrose e lesões relacionadas com a deposição mineral. Um estudo *in vitro* em neurónios de rato referiu citotoxicidade induzida pelo gadolínio através de lesões oxidativas. Além

disso, foram observadas toxicidades com ACGd noutros órgãos, tais como os rins (levando a FSN) e a pele (levando a placas cutâneas), que são consideradas como estando relacionadas com o gadolínio libertado do quelato.

Deposição de gadolínio no cérebro

Existe atualmente uma quantidade acumulada de provas na literatura de que o gadolínio é depositado no cérebro. Existem várias publicações em modelos de rato que demonstraram uma intensificação do sinal ponderado em T1 nos núcleos cerebelares profundos (NCP) — o equivalente ao núcleo dentado (ND) em seres humanos — após a administração de agentes lineares. A intensificação com gadobenato de dimeglumina (Multihance) ou gadopentetato de dimeglumina (Magnevist) surgiu de um modo mais progressivo em comparação com a da gadodiamida. Não foi observada nenhuma intensificação deste tipo com gadoterato de meglumina (Dotarem).

Outros estudos tentaram caracterizar e quantificar a quantidade de deposição de gadolínio no cérebro. Em estudos em ratos, estava presente Gd residual no cérebro dos ratos após a administração repetida de ACGd lineares em pelo menos 3 formas distintas — pequenas moléculas solúveis, ACGd presumivelmente intacto, macromoléculas solúveis e, na maior medida, uma forma insolúvel. As frações solúveis no cérebro dos animais que receberam agentes lineares continham uma proporção de macromoléculas; não foram detetadas macromoléculas ligadas ao gadolínio no cérebro dos animais que receberam agentes macrocíclicos. A maior quantidade de gadolínio recuperada a partir do tecido cerebral de rato foi verificada com a gadodiamida, seguida pelo gadobenato e pelo gadopentetato.

Um estudo em ratos também confirmou a constatação de que o nível de Gd no cérebro dependente da dose para os agentes lineares estava provavelmente relacionado com a dose cumulativa e não com regimes de uma única dose elevada ou de pequenas doses repetidas.

Os dados de estudos não clínicos de microscopia eletrónica (ME) de tecido cerebral também forneceram provas de depósitos filamentosos de Gd densos em eletrões nas regiões onde foi observada hiperintensidade em T1 após a administração de gadodiamida.

Os dados não clínicos também revelam o potencial para libertação do gadolínio, a partir do ligando quelante, no cérebro com os ACGd lineares; não se verifica um potencial para a libertação a partir do ligando quelante com os ACGd macrocíclicos. Espera-se que o gadolínio ligado a macromoléculas tenha uma maior relaxividade e seja capaz de gerar um sinal ponderado em T1 com baixas concentrações.

As formas moleculares exatas do Gd solúvel ligado a macromoléculas não são conhecidas, mas é plausível que as macromoléculas estejam ligadas a um ião Gd^{3+} desconjugado.

É de prever o potencial aumentado para libertação do gadolínio no cérebro com os agentes lineares, que têm uma menor estabilidade cinética e termodinâmica e, portanto, são mais suscetíveis de libertar o gadolínio no ambiente tecidual. É razoável pressupor que o gadolínio pode desquelar-se dos ACGd lineares e ligar-se a macromoléculas nos cérebros humanos de um modo semelhante ao observado nos cérebros de roedores.

Duração da retenção de gadolínio no cérebro

Foi demonstrado que, para os agentes lineares avaliados em estudos não clínicos, a intensidade do sinal em T1 nos NCP persiste durante pelo menos 1 ano sem qualquer redução da intensidade. Os estudos de toxicidade repetida para a gadodiamida mostraram que os níveis absolutos reduzidos de gadolínio no cérebro foram observados 1 semana após a administração. Os níveis permaneceram reduzidos ao fim de 20 semanas e não foi observada nenhuma redução adicional às 50 semanas, o que sugere que poderá existir retenção do gadolínio no cérebro a longo prazo sem indícios de eliminação

ao fim de 1 ano. A presença de Gd no cérebro após a última administração de outros agentes lineares, o ácido gadopentético e o ácido gadobénico, também permaneceu no mesmo nível após o mesmo período.

Só foi observado um aumento transitório da intensidade do sinal em T1 e da concentração de gadolínio (medida através de ICP-MS¹, não distinguindo portanto a forma molecular de Gd) com agentes macrocíclicos. Outro estudo demonstrou que, ao fim de um ano, os níveis de Gd no cérebro após a administração de ácido gadotérico, um agente macrocíclico, são mais de 30 vezes menores em comparação com a gadodiamida (linear).

Outro estudo revelou que a administração dos ACGd lineares gadodiamida e ácido gadobénico diretamente no líquido cefalorraquidiano (LCR) resultou num aumento da intensidade do sinal nos NCP em ratos até 5 semanas após a administração. O agente macrocíclico gadobutrol não revelou hiperintensidade após este período de tempo.

Por conseguinte, os dados mostram que os agentes lineares são depositados no cérebro e são retidos e persistem durante até um ano ou mais. Os dados parecem sugerir que os agentes macrocíclicos também são depositados no cérebro, mas mostram apenas um aumento transitório do Gd e sofrem eliminação precoce.

Dados clínicos

Acumulação no cérebro

Em vários estudos em seres humanos, observou-se a intensificação do ND e do globo pálido (GP) em exames sem utilização de agente de contraste após o uso anterior de ACGd lineares. Vários estudos demonstraram uma correlação entre o número de exposições aos ACGd lineares e as alterações da intensidade do sinal. Esta relação reforça ainda mais a interpretação dos estudos de RM como prova de que a acumulação de gadolínio no cérebro está relacionada de modo causal com a exposição aos ACGd.

A intensificação do sinal em T1 foi documentada em vários estudos não clínicos e clínicos, demonstrando que os dados são consistentes em murganhos, ratos e seres humanos, o que confirma a robustez das constatações de aumentos da intensidade do sinal.

Há estudos de RM mais recentes que documentam aumentos da intensidade do sinal no cérebro associados a ACGd macrocíclicos, sugerindo que estes agentes também poderão depositar gadolínio no cérebro. No entanto, esses estudos têm limitações significativas (nomeadamente, os estudos não conseguiram excluir a exposição a ACGd lineares antes do período de estudo), pelo que não estabelecem uma relação causal com os agentes macrocíclicos.

Dados em amostras de tecidos *post mortem* revelaram que a maior concentração de gadolínio no cérebro foi observada em doentes que tiveram várias exposições à gadodiamida, sugerindo que o número de doses recebidas teve um impacto na deposição do gadolínio. Esse estudo também verificou que as alterações na intensidade do sinal estavam fortemente correlacionadas com a quantidade de gadolínio detetada através de ICP-MS.

As consequências clínicas a longo prazo dessa retenção de gadolínio não são presentemente conhecidas. Embora não tenha sido ainda demonstrado que tenham sido causados efeitos neurológicos adversos pela acumulação de gadolínio no cérebro, os dados de segurança a longo prazo são limitados. São plausíveis efeitos nocivos e uma potencial interação com os processos patológicos face aos dados de estabilidade que sugerem uma desconjugação *in vivo* dos agentes lineares e à toxicidade conhecida

¹ ICP-MS: espectrometria de massa acoplada a plasma indutivo

do gadolínio não quelado. Com base no conhecimento do funcionamento das áreas cerebrais afetadas (incluindo o ND e o GP), estes efeitos incluirão efeitos nas capacidades motoras finas ou défice cognitivo, em particular em pessoas que sofrem de doença neurológica em curso que poderá mascarar esses eventos. Estes efeitos poderão ser tardios e subtis.

Além disso, existe receio de que a deposição de gadolínio possa agravar doenças inflamatórias existentes, pois foi observada acumulação em lesões inflamatórias. Isto foi discutido com peritos clínicos no âmbito de uma reunião de um grupo de peritos *ad hoc* que confirmou uma possível associação, mas que ainda não foi demonstrada. Os peritos também afirmaram que é plausível que as consequências clínicas adversas possam estar associadas à retenção de gadolínio no cérebro.

Também existe receio de que os depósitos de gadolínio nalguns tecidos, em particular nos ossos, possam ser libertados numa fase posterior, por exemplo durante a perda de densidade óssea no envelhecimento ou na gravidez/amamentação, expondo os doentes a distribuição sistémica adicional do gadolínio.

Impacto da insuficiência renal

A principal via de excreção para os ACGd é renal e o tempo de eliminação prolongado devido a uma função renal fortemente diminuída poderá, em teoria, aumentar o potencial de acumulação no tecido cerebral.

Os dados disponíveis em seres humanos apoiam uma conclusão de que, apesar de uma função renal diminuída não ser uma pré-condição necessária para aumentos da hiperintensidade do sinal no cérebro, a insuficiência renal aumenta efetivamente o grau de acumulação e de hiperintensidade do sinal no cérebro.

A insuficiência renal também é conhecida por aumentar a retenção a longo prazo do Gd em ratos, em linha com a propensão dos ACGd para libertar Gd *in vivo*. A administração repetitiva de gadodiamida em ratos com insuficiência renal foi associada a um aumento do hipsinal em T1 nos núcleos cerebelares profundos em relação aos controlos com função renal normal.

Por conseguinte, pode concluir-se que a insuficiência renal não é um requisito para a deposição de Gd, mas pode, no entanto, aumentar a quantidade de Gd depositado no cérebro.

Outros aspetos de segurança

Fibrose sistémica nefrogénica (FSN)

A libertação de gadolínio em doentes com insuficiência renal grave pode resultar em fibrose sistémica nefrogénica (FSN), uma síndrome grave e potencialmente fatal que inclui fibrose da pele, das articulações e dos órgãos internos. Todos os ACGd apresentam algum grau de eliminação renal, que varia de 50% para o ácido gadoxético até 100% para a maioria dos outros membros da classe. Por conseguinte, a eliminação dos ACGd é reduzida em doentes com disfunção renal. O tempo de eliminação prolongado em doentes com insuficiência renal e a libertação do gadolínio a partir dos ACGd são os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de FSN.

Os medicamentos que contêm gadolínio foram estratificados por categoria de risco de FSN e foram incluídas na informação do medicamento dos medicamentos com maior risco de FSN advertências e restrições de utilização, incluindo a contra-indicação dos medicamentos de elevado risco de FSN em doentes com insuficiência renal grave ou lesão renal aguda (LRA) e uma mudança para o uso de medicamentos de baixo risco.

Os ACGd lineares estão associados a um risco significativo de FSN. As medidas de minimização do risco implementadas parecem ser eficazes com base em revisões anuais de notificações espontâneas de casos.

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade ou anafilatoídes com os ACGd podem manifestar-se como uma gama de sinais e sintomas clínicos. Muitas delas são reações comuns, mas tipicamente não graves, tais como erupção cutânea, urticária e rubor. A taxa absoluta de reações de hipersensibilidade com os ACGd é baixa e foi descrita como sendo de aproximadamente 0,01% a 0,001% nos estudos que investigaram as taxas de reações de hipersensibilidade. A grande maioria dessas reações não é grave, com uma percentagem muito baixa de doentes a sofrerem reações de hipersensibilidade graves. Não existem indícios fortes de uma verdadeira diferença na taxa de reações de hipersensibilidade ou de outras reações agudas associadas aos ACGd nem de uma diferença na taxa de RAM com um desfecho fatal a nível de toda a classe.

Placas associadas ao gadolínio

Foram descritas placas associadas ao gadolínio com corpos escleróticos na histologia com alguns agentes de contraste que contêm gadolínio em doentes que, fora isso, não apresentam sinais ou sintomas de fibrose sistémica nefrogénica.

Viabilidade dos estudos clínicos

O PRAC considerou potenciais estudos clínicos a realizar para responder cabalmente às preocupações sérias de efeitos neurológicos plausíveis. É considerado improvável que esses estudos sejam viáveis face à heterogeneidade da população de doentes que é submetida a exames de RM.

Os estudos clínicos observacionais terão limitações, pois os métodos para medição de resultados adversos neurológicos cognitivos ou motores podem não ser apreendidos pelos métodos padrão ou não ser medidos por rotina e podem não ser fiáveis nem válidos.

Os estudos clínicos intervencionais que comparam os diferentes medicamentos podem ser considerados não éticos.

O desenho de qualquer estudo clínico futuro para investigar a segurança a longo prazo dos ACGd nos doentes necessitaria de grandes números de doentes para ter um poder estatístico suficiente a fim de detetar pequenos efeitos adversos na cognição (perturbações cognitivas) ou nas capacidades físicas (capacidades motoras finas). É improvável que tais estudos de segurança a longo prazo sejam viáveis num período de tempo razoável.

Medidas de minimização do risco

Para minimizar o risco de acumulação de Gd no cérebro e o potencial dano associado em relação aos ACGd lineares, o PRAC considerou opções para medidas de minimização do risco, tais como advertências no RCM, contra-indicações e outras medidas adicionais de minimização do risco.

Com base nos dados disponíveis, não foi possível identificar nenhum grupo de doentes específico que não sofra retenção de Gd no cérebro, pois prevê-se que tanto as crianças como os adultos apresentem acumulação de Gd no cérebro. Além disso, o PRAC não foi capaz de definir um nível limite seguro para a exposição ao gadolínio e a retenção de gadolínio no cérebro, nem de definir um período de tempo durante o qual um potencial efeito adverso teria tempo para se manifestar.

Por conseguinte, o PRAC considerou que a restrição da utilização dos ACGd lineares a certas indicações ou a certos grupos de doentes não seria justificada e continuaria a deixar os doentes expostos ao risco de acumulação cerebral de gadolínio, e que medidas de minimização do risco, tais como advertências no RCM ou outras contra-indicações, não limitariam a exposição aos ACGd lineares, pois não foi estabelecido nenhum nível seguro de acumulação cerebral de gadolínio.

O PRAC também considerou limitar o número de doses para os doentes e concluiu que existem dificuldades práticas para limitar o número de doses, pois não é possível saber que agente de contraste foi anteriormente administrado aos doentes, e não seria possível garantir uma restrição eficaz do número de doses administradas durante o tempo de vida de um doente.

Relação benefício-risco

Agentes de contraste que contêm gadolínio (ACGd) lineares intravenosos

Tendo em consideração (a) os indícios que sugerem que os ACGd lineares libertam Gd a partir das suas moléculas de ligando quelante devido à reduzida estabilidade cinética e termodinâmica; (b) a toxicidade conhecida do gadolínio não quelado; (c) os dados que sustentam a capacidade dos ACGd lineares de se distribuírem e acumularem no cérebro; (d) o facto de os agentes lineares serem retidos e persistirem durante até um ano ou mais no cérebro; e (e) a deposição noutros tecidos com danos relacionados; o PRAC considerou que existem preocupações sérias e razoáveis relativamente ao potencial de danos neurológicos associados à acumulação de gadolínio no cérebro. Tendo em conta as áreas cerebrais afetadas (incluindo o ND e o GP), os potenciais efeitos neurológicos incluirão efeitos nas capacidades motoras finas ou défice cognitivo, em particular em doentes que sofrem de doença neurológica em curso que poderá mascarar esses eventos.

Para dar resposta às preocupações sérias acerca dos potenciais efeitos neurológicos, o PRAC considerou a viabilidade de estudos clínicos de segurança, quer observacionais quer intervencionais, e concluiu que estes não seriam viáveis num período de tempo razoável.

Além disso, dado que não foi possível identificar nenhum grupo de doentes específico com menor risco de acumulação no cérebro nem um nível limite seguro para a retenção no cérebro, a restrição do uso de ACGd lineares a certas indicações ou a certos grupos de doentes não foi considerada adequada. Também a restrição do número de doses administradas durante o tempo de vida de um doente suscita dificuldades práticas, pelo que não seria eficaz.

Por conseguinte, tendo em consideração as preocupações sérias sobre os potenciais danos neurológicos, a deposição noutros tecidos e os seus potenciais riscos e os já identificados riscos associados ao uso de ACGd lineares (incluindo o risco significativo de FSN e as placas associadas ao gadolínio), o PRAC considerou que o benefício da intensificação de imagens de RM não é superior aos riscos conhecidos e potenciais destes medicamentos.

O PRAC também considerou os dois ACGd lineares, o ácido gadoxético e o ácido gadobénico, na indicação de imagiologia do fígado. Estes medicamentos têm uma captação pelos hepatócitos e podem fornecer, adicionalmente à imagem de fase dinâmica, uma imagem de fase tardia para lesões hepáticas altamente vascularizadas e para a deteção de lesões que só são visíveis na fase tardia.

Relativamente ao ácido gadobénico, os estudos disponíveis não estabelecem diferenças em termos de relaxividade, qualidade da imagem e desempenho técnico. O ácido gadobénico sofre captação hepática. Contudo, tendo em conta a extensão da captação hepática, a dose elevada (0,05 mmol/kg de peso corporal) exigida e o período de tempo prolongado até ao início da imagem de fase tardia (40 min), o PRAC considerou que o benefício dos medicamentos que contêm ácido gadobénico em

todas as indicações aprovadas, incluindo a imagiologia do fígado, não supera os riscos potenciais e identificados associados ao uso deste medicamento.

Para o agente linear ácido gadoxético que demonstrou utilidade clínica na imagiologia do fígado, tendo em conta a sua substancial captação hepática, a sua administração numa dose reduzida (0,025 mmol/kg de peso corporal) e o curto intervalo até à aquisição da fase tardia (20 min), o PRAC considerou que proporciona um benefício adicional para a gestão dos doentes com uma exposição ao gadolínio que é minimizada pela baixa dose administrada e o curto intervalo até à fase tardia. Por conseguinte, o benefício do ácido gadoxético é superior ao seu risco.

ACGd macrocíclicos

Os ACGd macrocíclicos apresentam um potencial muito baixo para retenção de gadolínio nos tecidos, são muito estáveis e têm um baixo risco de desconjugação. Apesar de, a curto prazo, ter sido observada acumulação em termos de aumentos da intensidade do sinal em T1w e do gadolínio medido no cérebro (provavelmente na forma de molécula de ACGd intacto) com estes agentes, não foi observada persistência no cérebro a longo prazo. Para estes medicamentos, o PRAC considerou que o risco pode ser gerido através da restrição do uso, na menor dose que proporciona intensificação suficiente para fins de diagnóstico e através de advertência apropriada na informação do medicamento para minimizar o potencial de acumulação do gadolínio no cérebro e noutros órgãos e tecidos.

Além disso, os agentes macrocíclicos estão associados a um baixo risco de FSN.

Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que os benefícios dos agentes macrocíclicos são superiores aos seus riscos.

Medicamentos ACGd intra-articulares

Os medicamentos intra-articulares que contêm ácido gadopentético ou ácido gadotérico são administrados em doses muito reduzidas e apresentam um baixo risco de acumulação tecidular. Além disso, o uso repetido destes medicamentos é muito improvável. Por conseguinte, o PRAC considerou que os benefícios destes medicamentos são superiores aos seus riscos.

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC durante a reunião do PRAC de março de 2017, dois titulares das AIM (Bracco e GE Healthcare) expressaram o seu desacordo com a recomendação inicial do PRAC.

O PRAC confirmou que tinha considerado a totalidade dos dados submetidos pelos titulares das AIM no contexto do procedimento de consulta inicial. Apesar disto, e tendo em consideração os fundamentos detalhados fornecidos pelos titulares das AIM, o PRAC efetuou uma nova avaliação dos dados disponíveis no contexto do reexame.

Conclusões do PRAC relativas aos fundamentos para o reexame

O PRAC considerou os fundamentos detalhados submetidos pelos titulares das AIM no âmbito deste procedimento de reexame e os dados científicos subjacentes a estes fundamentos.

Acumulação de Gd no cérebro

Relativamente à alegação de que virtualmente nenhum Gd é libertado a partir da gadodiamida no organismo, o PRAC observou que a 37 °C no soro humano o Gd dissocia-se rapidamente do seu quelante *in vitro* (Frenzel et al. 2008). O PRAC considerou que é altamente improvável que a libertação

de Gd a partir da gadodiamida seja mais lenta *in vivo* do que *in vitro*. Uma maior estabilidade *in vivo* do que *in vitro* exigiria a existência de agentes estabilizantes *in vivo*, mas não foi fornecida pelos titulares das AIM nenhuma prova conclusiva que confirmasse aumentos da estabilidade do complexo de Gd no organismo.

Muitas preparações, especialmente de agentes de contraste lineares à base de Gd, contêm o quelante livre em excesso para captar rapidamente o Gd libertado. Isto indica claramente que a potencial desconjugação no organismo é um fenómeno reconhecido. Pode ocorrer no organismo libertação espontânea de Gd a partir do seu quelante, competição do Gd com outros metais (p. ex. em áreas ricas em metais do cérebro) e competição do quelante com outros quelantes (p. ex. macromoléculas). Em particular o zinco, o cobre e o ferro (Frenzel et al., 2008) são descritos como metais competidores que podem libertar Gd; os glicosaminoglicanos como a heparina podem ligar-se ao Gd e, desse modo, removê-lo do seu quelante farmacológico. Estes efeitos podem ser mimetizados *in vitro* e irão diminuir ainda mais a estabilidade do complexo do ACGd *in vivo*.

Relativamente à validade de um estudo de distribuição *ex-vivo* de Frenzel et al (2017), o PRAC reconheceu que o estudo não contribui para a compreensão da forma exata em que os agentes de contraste à base de Gd são armazenados no organismo; contudo, o PRAC considerou que o estudo confirma, em consonância com outros estudos, que os quelantes lineares conduzem a uma maior quantidade de Gd armazenado e que existe uma diferença entre os quelantes lineares e macrocíclicos relativamente à ligação a macromoléculas insolúveis. Assim, a ligação bastante fraca dos quelantes lineares ao Gd torna-se óbvia em várias experiências (incluindo Port et al 2009, Sieber et al 2008), e isto torna improvável que o complexo seja completamente estável *in vivo*.

Relativamente à alegação dos titulares das AIM de que os ACGd lineares não originam uma retenção do Gd mais acentuada e não têm uma libertação mais lenta a partir dos tecidos cerebrais em comparação com os ACGd macrocíclicos, o PRAC considerou que o estudo de McDonald et al. (2017), que confirmou a hiperintensidade em T1 no núcleo dentado lateral de ratos 1 semana após a administração de agentes macrocíclicos (Gadovist e Prohance), tem várias limitações:

- Só foi detetado um pequeno sinal numa região cerebral que McDonald et al. assumiram ser o núcleo dentado (ND), mas essa atribuição não é convincente ao considerar as figuras apresentadas.
- A forma e a dimensão do sinal em T1 são acentuadamente diferentes da forma do sinal descrita em duas outras publicações recentes (Jost et al., 2016, e Robert et al., 2015) e não é completamente claro se a região de sinal intensificado corresponde efetivamente ao ND ou a outras regiões no cérebro.
- A retenção de Gd foi estudada bastante cedo (uma semana) após a cessação do tratamento, pelo que o Gd detetado poderá não representar a forma de armazenamento a longo prazo. Smith et al. 2017 descreveram que o Gd armazenado continua a diminuir após uma semana, pelo que existe obviamente uma reserva armazenada temporariamente que é diferente do material que persiste a longo prazo.
- O nível tecidual de Gd bastante elevado e particularmente variável em animais de controlo com soro fisiológico. Todos os animais deveriam ter recebido água da mesma origem.
- Além disso, foram detetados, através de microscopia eletrónica de transmissão (MET), depósitos densos em vários tecidos após a administração de ACGd, que foram considerados depósitos de Gd. Não é totalmente claro quão fiável foi o método de quantificação do Gd nos tecidos.
- Foram detetados níveis elevados de Gd com grande variabilidade interindividual em controlos tratados com soro fisiológico. Os autores não conseguiram fornecer uma boa explicação para tal. Deve referir-se que McDonald et al. (2017) descreveram muito pouca deposição de Gd. No entanto,

descreveram a deteção, por MET, de massas densas em eletrões nos tecidos de animais tratados com ProHance, que inicialmente foi assumido serem depósitos de Gd, devido à sua óbvia semelhança. Contudo, uma análise adicional não revelou Gd neles, pelo que foi assumido um reduzido nível tecidular, e não foi questionado o que, fora isso, essas estruturas densas poderiam ser. Além disso, o desvio padrão do teor de Gd no cérebro foi extraordinariamente alto para o Gadovist. Estas observações deixam a possibilidade de o método utilizado para a determinação do Gd não ser fiável em certas circunstâncias.

Com estas incertezas, não são possíveis conclusões relativas ao comportamento diferente ou semelhante dos diferentes agentes de contraste estudados por McDonald et al.

O PRAC também observou que foram testadas doses elevadas (20 x 2,5 mmol) de ACGd por McDonald et al., e que a duração do estudo é comparavelmente inferior (p. ex., as doses totais testadas em Frenzel et al 2017 foram metade das de McDonald et al [10 x 2,5 mmol], enquanto o período de tempo até à última colheita de amostras de tecido em Frenzel et al 2017 foi de 24 dias em vez dos 7 dias em McDonald 2017).

Assim, o PRAC considerou que o estudo de McDonald não alterava as suas conclusões anteriores e observou que esta opinião também era apoiada pelo grupo *ad hoc* de peritos reunido em 19 de junho.

Além disso, foram detetadas baixas concentrações de agentes lineares de gadolínio bem como de agentes macrocíclicos em estudos não clínicos e clínicos através de espectrometria de massa. Em estudos não clínicos (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; estudos não publicados dos titulares das AIM), os níveis foram tipicamente cerca de 10 vezes maiores com agentes lineares.

Os dados dos estudos clínicos *post mortem* são heterogéneos, pelo que é difícil comparar os níveis. No entanto, estes dados devem ser considerados no contexto dos estudos não clínicos que mostram maiores níveis de gadolínio no tecido cerebral após exposição a ACGd lineares em comparação com a exposição a ACGd macrocíclicos. Os dados não clínicos também revelam o potencial para libertação do gadolínio, a partir do ligando quelante, no cérebro com os ACGd lineares, mas não com os ACGd macrocíclicos (Frenzel et al. 2017).

De acordo com o conhecimento atual sobre a deposição de gadolínio no cérebro, os compostos lineares foram detetados no cérebro numa maior magnitude do que os compostos macrocíclicos e parecem ser aí armazenados numa forma que não permite uma eliminação precoce. Por conseguinte, os compostos lineares persistem particularmente no cérebro. A constatação clínica (p. ex. Radbruch et al.) de que os agentes macrocíclicos não originam hiperintensidade cerebral em T1 foi replicada por outros grupos, pelo que pode ser considerada como fundamentada.

Em resumo, o PRAC considerou que não existem argumentos novos que possam, de um modo convincente, desafiar a sua opinião anterior relativamente à desconjugação do Gd e, consequentemente, à baixa estabilidade dos complexos de ACGd lineares que desempenha um papel importante na sua deposição tecidular.

Toxicidade da acumulação de Gd no cérebro

A toxicidade dos ACGd foi atribuída, principalmente, à dissociação do Gd a partir dos complexos quelados. Pensa-se que esta dissociação está relacionada com diferenças na estabilidade dos complexos entre os vários tipos de ACGd (Spencer et al. 1997). Os iões lantanídeos, como o gadolínio, podem ligar-se a enzimas que se ligam ao Ca²⁺ e interferir com os canais de cálcio, devido à competição com o Ca²⁺ em processos celulares e bioquímicos, que podem levar a efeitos adversos biológicos (Sherry et al. 2009).

Relativamente aos estudos não clínicos, o gadolínio não quelado na forma de cloreto de gadolínio demonstrou ser tóxico, com efeitos que incluem necrose celular, fibrose e lesões relacionadas com a deposição mineral (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), e um estudo *in vitro* em neurónios de rato referiu citotoxicidade induzida pelo gadolínio através de lesões oxidativas (Xia et al. 2011).

Face aos dados observacionais disponíveis que, até agora, não confirmaram um risco relacionado com a acumulação de Gd no cérebro, o PRAC considerou que:

- O significado do estudo de Welk et al. (2016) é limitado e a conclusão de que estes resultados não indicam uma associação entre a exposição aos ACGd e o desenvolvimento de parkinsonismo prematuro. Contudo, esse estudo demonstra a complexidade e as dificuldades associadas ao objetivo de analisar os potenciais efeitos neurológicos.
- Os resultados do estudo «Mayo Clinic Study of Ageing» (MCSA) (McDonald et al. 2017, original em preparação) são limitados por tamanhos de amostra pequenos, seguimento relativamente curto quanto ao potencial de efeitos a longo prazo, falta de discussão da sensibilidade dos *endpoints* previstos relativamente à deteção de potenciais efeitos adversos, ausência de informação completa detalhada sobre os métodos estatísticos e a sua robustez, e são globalmente demasiado limitados para fornecer garantias acerca da segurança de utilização dos ACGd.

Face ao anteriormente exposto e à alegação de falta de provas clínicas de neurotoxicidade devida ao gadolínio depositado, o PRAC considerou que, apesar das consequências clínicas da retenção de gadolínio não serem atualmente conhecidas ou continuarem por esclarecer, a informação limitada ou ausente proveniente de relatos de casos não pode ser tomada como prova de que essa toxicidade não ocorre.

As regiões do cérebro com o maior potencial para acumulação cerebral são o núcleo dentado e o globo pálido. Estas áreas estão envolvidas na regulação do movimento voluntário e involuntário; os acontecimentos adversos poderão incluir acontecimentos como ataxia, tremores e outras perturbações do movimento. Os efeitos adversos poderão ser tardios e subtis, incluindo efeitos nas capacidades motoras finas ou défice cognitivo, em particular em pessoas que sofrem de doença neurológica em curso.

Indicação específica de órgão para o Omniscan

Face à alegação relativa à indicação cardíaca do Omniscan, o PRAC sublinhou que o objetivo primário da imagiologia de perfusão cardíaca é a deteção de isquemia do miocárdio em doentes com suspeita de doença arterial coronária ou cardiomiopatia. A imagiologia de perfusão em RM é geralmente efetuada em repouso e durante o stress farmacológico (por exemplo, com adenosina ou dipiridamol), e utiliza uma técnica de imagiologia dinâmica na qual a intensidade do sinal no miocárdio é avaliada durante a passagem do bólus de contraste. A RM cardíaca, incluindo imagiologia de perfusão e intensificação tardia, fornece informação relevante, em termos do tecido viável em várias doenças cardiovasculares, necessária para o diagnóstico e o tratamento dessas doenças.

No que concerne à alegação de que a gadodiamida (Omniscan) tem uma indicação única na imagiologia de perfusão do miocárdio, o PRAC considerou que a indicação de RM de corpo inteiro inclui a imagiologia do coração, incluindo a imagiologia de perfusão do miocárdio.

Estas conclusões estão de acordo com o parecer dos peritos expresso na reunião de peritos *ad hoc*, ou seja, que os agentes lineares e macrocíclicos podem ser utilizados indiferentemente para imagiologia cardíaca e que não existe nenhuma diferença estabelecida ou percebida na sua utilidade clínica.

Indicação específica de população para o Multihance

Relativamente ao uso do Multihance na população pediátrica, foi observado que, apesar de o carcinoma hepatocelular e de as lesões metastáticas serem frequentes na população adulta, as doenças hepáticas em crianças são mais difusas do que focais e os tumores são raros. O PRAC concluiu que, com base nos dados disponíveis, o Multihance pode continuar a ser utilizado em doentes pediátricos para imagiologia do fígado de fase tardia.

Maior relaxividade do Multihance

No que respeita à alegação de que a maior relaxividade do Multihance resulta em melhor intensificação da imagem e desempenho diagnóstico do que com outros ACGd, foi observado que a maior relaxividade que resulta num sinal mais forte e numa imagem com mais brilho não se traduz automaticamente em diferenças no desempenho diagnóstico. Por conseguinte, uma conclusão de que existem diferenças significativas e clinicamente relevantes no desempenho diagnóstico entre dois ACGd tem de ser sustentada por provas robustas de estudos clínicos, incluindo provas de melhores resultados clínicos e melhor tratamento de doentes, que atualmente não existem; o impacto no raciocínio diagnóstico e no tratamento de doentes não foi comprovado.

De facto, o PRAC considerou os resultados de duas comparações intraindividuais cruzadas de 0,1 mmol/kg de peso corporal com Multihance vs. 0,1 mmol/kg de peso corporal de dois comparadores ativos (gadopentetato de dimeglumina e gadodiamida), em doentes com doença cerebral ou da medula espinal suspeita ou conhecida submetidos a RM do sistema nervoso central (SNC) (MH-109, MH-130), e concluiu que os estudos estavam a utilizar uma comparação com ocultação de imagens de RM obtidas com os dois ACGd lado a lado e produziram resultados que favoreciam o Multihance com base no aspeto mais brilhante das imagens, mas que não refletiam nenhuma diferença na informação diagnóstica disponível ou no impacto no raciocínio diagnóstico, no tratamento dos doentes ou no resultado clínico. Em particular, foi afirmado que a influência no tratamento dos doentes não foi diretamente demonstrada pelos resultados dos estudos.

Além disso, no que concerne aos RCM dos ACGd macrocíclicos (Dotarem, Prohance e Gadovist), que recomendam uma dose mais elevada na imagiologia do SNC para melhorar a visualização e na angiografia, mas não na imagiologia de corpo inteiro, o PRAC considerou que as diferenças clinicamente relevantes no desempenho diagnóstico entre o Multihance e os agentes macrocíclicos têm de ser corroboradas por provas robustas de estudos clínicos comparativos e não por uma comparação dos RCM aprovados, que poderá ter limitações.

No que respeita à alegação de um menor risco de acontecimentos adversos cardiovasculares para o Multihance, o PRAC considerou que os dados não clínicos e os dados clínicos disponíveis não indicam a existência de uma diferença no risco cardiovascular (indução de prolongamento QT) nos agentes imagiológicos de fase tardia do fígado.

Hipersensibilidade

Dada a potencial diferença na frequência de reações de hipersensibilidade, o PRAC referiu que se tratam de reações pouco frequentes conhecidas de todos os ACGd. Apesar do uso a nível mundial, as reações adversas graves são raras; a urticária é a manifestação mais frequente. Os casos de morte são extremamente raros. Embora em doentes com antecedentes de alergia a medicamentos o risco de reação possa ser maior, o risco continua a ser muito baixo. A utilização de testes cutâneos por picada poderá facilitar a identificação de um ACGd alternativo. Também poderá utilizar-se pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides. De modo geral, qualquer clínica de radiologia deverá dispor de

medicamentos e equipamentos apropriados e pessoal com experiência no tratamento de reações de hipersensibilidade.

Perante as diferenças alegadas de reações de hipersensibilidade com Omniscan *versus* outros ACGd com base em meta-análises de dados epidemiológicos disponíveis, o PRAC considerou que essas diferenças são demasiado subtis para influenciar a relação benefício-risco e que seriam necessários ensaios clínicos extremamente grandes para confirmar uma diferença estatística na frequência de reações de hipersensibilidade. Os peritos presentes na reunião *ad hoc* de peritos partilharam estas mesmas opiniões.

FSN

Relativamente à consideração do risco de FSN, embora o PRAC se tenha baseado na avaliação e classificação anteriores do risco de FSN dos vários medicamentos ACGd, o PRAC considerou que o risco de FSN contribui para o perfil de segurança dos ACGd e é tido em consideração para concluir acerca do perfil de segurança global destes medicamentos e do impacto subsequente na sua relação benefício-risco.

Avaliação nacional

No que respeita à referência à avaliação anterior efetuada a nível nacional (alteração de tipo II para alargar a indicação do Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), deve referir-se que a avaliação do pedido de alteração teve um âmbito diferente em relação ao do procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º, pelo que estes dois procedimentos são baseados em conjuntos de dados diferentes; por conseguinte, um resultado diferente pode ser justificado. Além disso, dado que a alteração foi concluída em paralelo com a revisão do PRAC, as conclusões da alteração foram entendidas como sendo sem prejuízo do resultado da revisão da UE em curso.

Estudos clínicos

O PRAC manteve a sua opinião de que a realização de estudos clínicos para avaliar completamente o potencial risco associado à acumulação de Gd no cérebro não seria viável num período de tempo razoável. No entanto, no caso de serem realizados estudos desse tipo, os doentes acarretariam os riscos enquanto a investigação em curso não estivesse concluída.

Medidas de minimização do risco

Os titulares das AIM apresentaram várias propostas para medidas de minimização do risco respeitantes à acumulação e retenção de ACGd no cérebro de doentes expostos a esses agentes durante procedimentos de diagnóstico:

- Atualizar o RCM para alertar os médicos para a acumulação no cérebro e para reduzir a exposição e comunicar acerca dessa atualização;
- Complementar a informação no RCM com programas educacionais baseados em evidências;
- Alargar a posologia para menores doses em aplicações e cenários clínicos específicos onde os avanços da tecnologia tenham demonstrado que tal é apropriado.

Em primeiro lugar, o PRAC observou que a acumulação no cérebro é uma propriedade intrínseca dos ACGd lineares intravenosos, pelo que a informação relativa à acumulação cerebral no RCM não levará a uma redução dos potenciais riscos associados a esta acumulação. A introdução de materiais educacionais também não resolveria esta questão.

Além disso, o PRAC considerou que não é possível restringir o uso de ACGd lineares intravenosos a certas indicações ou a certos grupos de doentes pois:

- Não é possível identificar atualmente nenhum grupo específico de doentes com menor risco de acumulação no cérebro. Por conseguinte, o potencial risco de acumulação no cérebro e retenção nos tecidos corporais não pode ser minimizado através de recomendações para contraindicar o uso em grupos específicos (p. ex. crianças, mulheres grávidas, doentes com insuficiência renal, outros grupos) nem evitando o uso em exames ou cenários clínicos específicos, incluindo o uso repetido, ou restringindo a reexposição a certos agentes ou classes de medicamentos. O PRAC também observou que, em contraste, para a FSN foi possível identificar um grupo de doentes específico (insuficiência renal e doentes no período perioperatório de transplante hepático) e a evitação do uso nestas populações parece ter minimizado o risco de FSN.
- A implementação prática destas medidas não é considerada viável num cenário clínico. Existem dificuldades práticas no quotidiano clínico para implementar uma restrição eficaz do número de doses administradas durante o tempo de vida de um doente. Uma restrição pelo número de doses poderá não ser possível na prática clínica, pois as exposições anteriores a ACGd poderão não ter sido suficientemente registadas no que respeita ao tipo de ACGd utilizado. Além disso, a frequência e o momento das administrações podem não ter sido completamente registados na ficha do doente do radiologista e/ou não estarem acessíveis para um radiologista ou clínico geral contactado no futuro, pelo facto de o doente ter mudado de radiologista/clínico geral várias vezes devido a mudança de residência ou outros motivos.
- A restrição do uso de ACGd lineares continuaria a deixar os doentes da população remanescente expostos ao risco de danos, sem conhecer o nível limite seguro para a retenção do gadolínio desconjugado no cérebro e noutros tecidos do corpo. Além disso, não é possível definir um período de tempo durante o qual um potencial efeito adverso teria tempo para se manifestar.

Por conseguinte, tendo em consideração os dados relativos à acumulação de Gd no cérebro e aos plausíveis efeitos nocivos, e à acumulação de Gd noutros tecidos e ao risco associado identificado, e considerando que medidas de minimização do risco menos restritivas não são viáveis nem suficientes para colocar o risco de acumulação de gadolínio no cérebro e noutros tecidos num nível aceitável, o PRAC considerou que a suspensão da autorização de introdução no mercado dos ACGd lineares intravenosos é a medida mais adequada para mitigar os riscos relacionados com estes medicamentos.

Consulta de peritos

O PRAC considerou que era necessária uma segunda reunião *ad hoc* de peritos para abordar alguns dos aspetos que fizeram parte dos fundamentos detalhados submetidos pela Bracco e pela GE Healthcare.

Globalmente, os peritos expressaram opiniões divergentes quanto às medidas de minimização do risco.

Um grupo de peritos (incluindo o representante dos doentes) apoiou a recomendação do PRAC (ou seja, a suspensão dos agentes lineares, exceto do Primovist e do Magnevist intra-articular) e a sua fundamentação, com a exceção da suspensão do Multihance para imagiologia do fígado na ausência de agentes macrocíclicos para esta indicação e na falta de disponibilidade do Primovist num Estado-Membro. Foi também mencionado que, atualmente, existe pouca ou nenhuma preocupação entre os peritos quanto ao uso de agentes macrocíclicos na prática clínica e que a atual preocupação de segurança que recai sobre todos os ACGd deriva do uso clínico de ACGd lineares.

Outro grupo de peritos sustentou a opinião de que os agentes macrocíclicos são mais estáveis e são preferíveis como agentes de contraste de primeira linha. Contudo, não foram favoráveis à suspensão

dos agentes lineares que poderão ser preferidos por alguns radiologistas devido às suas características técnicas nalgumas patologias (p. ex. imagiologia da mama ou do cérebro), especialmente em situações que não exigem procedimentos imagiológicos frequentes, ou que poderão ser utilizados como agentes de «segunda linha». Além disso, de acordo com esta opinião, será importante complementar esta estratégia com esforços para informar melhor os profissionais de saúde, em particular os médicos que solicitam os exames imagiológicos, acerca do facto de a escolha dos agentes de contraste depender das diferentes doenças e indicações, para permitir um melhor conhecimento global da análise de benefício-risco.

Também existiu uma posição intermédia no grupo de peritos que expressou a opinião de que os agentes lineares não deviam ser suspensos, mas que os agentes macrocíclicos deviam ser utilizados como agente de contraste de primeira linha (excetuando para o fígado), a menos que os titulares das AIM produzissem dados de ensaios relevantes que indicassem claramente melhores resultados do tratamento dos doentes com o uso do seu agente linear do que com os macrocíclicos.

Para todos os agentes de contraste que contêm Gd, os peritos afirmaram que deviam ser utilizados os princípios gerais «As Low As Reasonably Achievable» (ALARA) [tão baixo quanto razoavelmente possível] e que a exposição a todos os ACGd devia ser minimizada, reduzindo a dose ou utilizando métodos diagnósticos alternativos, se possível.

As conclusões detalhadas da reunião podem ser encontradas no anexo 11 do relatório de avaliação do PRAC.

Relação benefício-risco final

Medicamentos ACGd lineares

Tendo em consideração as evidências de acumulação dos ACGd no cérebro, o facto de os compostos lineares terem sido detetados no cérebro numa quantidade muito mais elevada do que os compostos macrocíclicos e de persistirem no cérebro durante um período de tempo mais prolongado, e considerando a toxicidade do Gd demonstrada em estudos não clínicos, as preocupações sérias sobre os potenciais danos neurológicos, a deposição noutros tecidos e os seus potenciais riscos e os riscos identificados associados ao uso de ACGd lineares (incluindo o risco de FSN e as placas associadas ao gadolínio), o PRAC considerou que o benefício da intensificação de imagens de RM dos agentes lineares intravenosos não é superior aos riscos conhecidos e potenciais destes medicamentos.

O PRAC também considerou os dois ACGd lineares, o ácido gadoxético (Primovist) e o ácido gadobénico (Multihance). Estes medicamentos sofrem captação hepática, pelo que têm uma utilidade clínica na imagiologia de lesões hepáticas pouco vascularizadas, especialmente na imagiologia de fase tardia, que não podem ser adequadamente estudadas com agentes sem captação hepática e, desse modo, permitem um diagnóstico precoce de doenças potencialmente fatais. Por conseguinte, o PRAC considerou que os benefícios do ácido gadobénico e do ácido gadoxético são superiores aos seus riscos no contexto de imagiologia de fase tardia do fígado. Contudo, o PRAC considerou que a utilidade clínica que supera os riscos relacionados com a acumulação de gadolínio está limitada à imagiologia de fase tardia do fígado, pelo que o PRAC recomendou que a indicação do ácido gadobénico seja restringida apenas a este uso. O PRAC observou que o ácido gadoxético tem apenas a indicação de imagiologia do fígado.

ACGd macrocíclicos

Tendo em conta o potencial muito reduzido para retenção do gadolínio nos tecidos, a sua estabilidade e o baixo risco de desconjugação, o PRAC manteve a sua recomendação de que os benefícios dos agentes macrocíclicos são superiores aos seus riscos. O PRAC recomendou a restrição do uso, na

menor dose que proporciona intensificação suficiente para fins de diagnóstico e através de advertência apropriada na informação do medicamento para minimizar o potencial de acumulação do gadolínio no cérebro e noutros órgãos e tecidos.

Medicamentos ACGd intra-articulares

O PRAC também manteve as suas conclusões de que os benefícios da apresentação intra-articular do ACGd linear Magnevist são superiores aos seus riscos (sob reserva de alterações na informação do medicamento), pois é administrada em doses muito reduzidas e apresenta um baixo risco de acumulação nos tecidos.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- Os dados relativos à estabilidade, bem como estudos *in vitro* e não clínicos, mostram que os agentes de contraste que contêm gadolínio (ACGd) lineares libertam o gadolínio das moléculas de ligando num maior grau que os agentes macrocíclicos.
- O gadolínio foi medido no cérebro, quer indiretamente através de estudos que mostram aumentos da intensidade do sinal, quer diretamente através de estudos que medem as concentrações de gadolínio com espectrometria de massa, incluindo métodos que permitem a localização no cérebro (LA-ICP-MS) e a separação das espécies de Gd (GPC-MS).
- Com base em dados não clínicos, tanto os agentes lineares como os agentes macrocíclicos têm a capacidade de se distribuírem para o cérebro. No entanto, os agentes lineares são retidos e persistem durante até um ano ou mais. Os agentes macrocíclicos mostram apenas um aumento transitório do Gd no cérebro e sofrem eliminação precoce.
- Embora não tenha sido ainda demonstrado que tenham sido causados efeitos neurológicos adversos, tais como perturbações cognitivas ou do movimento, pela acumulação de gadolínio no cérebro, os dados de segurança a longo prazo são limitados. São plausíveis efeitos nocivos e uma potencial interação com os processos patológicos face aos dados que sustentam uma desconjugação *in vivo* dos agentes lineares e à toxicidade conhecida do gadolínio não quelado. Foi observada toxicidade noutros tecidos onde se acumula (incluindo FSN, placas cutâneas) e em dados não clínicos.
- Em estudos não clínicos e clínicos, também foi descrita acumulação do gadolínio numa variedade de outros tecidos, incluindo o fígado, os rins, os músculos, a pele e os ossos. Os dados sugerem vivamente uma correlação entre o potencial para libertação do gadolínio a partir do ligando e o grau de retenção nestes órgãos e tecidos.
- Os ACGd lineares estão associados a um risco significativo de FSN, embora as atuais medidas de minimização do risco pareçam ser eficazes com base na notificação espontânea de reações adversas medicamentosas.
- Para além da FSN, existem também indícios da associação de outros resultados nocivos com a exposição aos ACGd lineares, em particular placas cutâneas associadas ao gadolínio.
- A realização de estudos clínicos, quer observacionais quer intervencionais, para dar resposta às preocupações sérias acerca dos potenciais efeitos neurológicos não é considerada viável num período de tempo razoável. Isto deve-se à diversidade de potenciais resultados de interesse, ao requisito para um seguimento prolongado e à heterogeneidade da população de doentes que são submetidos a RM.
- O PRAC considerou opções para medidas de minimização do risco. Contudo, dado que não foi possível identificar nenhum grupo de doentes específico com menor risco de acumulação no cérebro nem um nível limite seguro para a retenção no cérebro, a restrição do uso de ACGd lineares a certas indicações ou a certos grupos de doentes não foi considerada adequada. O PRAC também concluiu que existem dificuldades práticas para uma restrição eficaz do número de doses administradas durante o tempo de vida de um doente.
- O PRAC considerou que o risco relacionado com os ACGd lineares intravenosos ácido gadobénico (em todas as indicações, exceto imagiologia do fígado), gadodiamida, ácido gadopentético e gadoversetamida, tendo em consideração o perfil de segurança global, incluindo o risco potencial adicional de danos devidos à acumulação no cérebro e noutros tecidos, é superior aos benefícios.

- O PRAC teve em consideração que os agentes lineares intravenosos, o Multihance (ácido gadobénico) e o Primovist (ácido gadoxético), sofrem captação hepática, pelo que têm uma utilidade clínica na imagiologia de lesões hepáticas pouco vascularizadas, especialmente na imagiologia de fase tardia, que não podem ser adequadamente estudadas com agentes sem captação hepática e, desse modo, permitem um diagnóstico precoce de doenças potencialmente fatais. Por conseguinte, o PRAC considerou que os benefícios do ácido gadobénico e do ácido gadoxético são superiores aos riscos relacionados com estes medicamentos no contexto de imagiologia do fígado.
- Em relação ao Magnevist (ácido gadopentético) para injeção intra-articular, tendo em consideração a dose reduzida, o potencial limitado para exposição repetida dos doentes e a ausência de indícios de acumulação cerebral, o PRAC considerou que os benefícios deste medicamento são superiores aos seus riscos.

Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu que:

A relação benefício-risco dos medicamentos que contêm gadobutrol, ácido gadotérico, gadoteridol e ácido gadoxético intravenosos, ácido gadobénico intravenoso na indicação de imagiologia hepática, ácido gadotérico intra-articular e ácido gadopentético intra-articular é favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento:

- alteração dos termos da autorização de introdução no mercado para o agente linear intra-articular ácido gadopentético (Magnevist) e para os agentes lineares intravenosos ácido gadoxético (Primovist) e ácido gadobénico (Multihance), com alterações nas secções 4.1, 4.2, 4.4 e 5.2 do RCM, incluindo a remoção das indicações,
- alteração dos termos da autorização de introdução no mercado para os agentes macrocíclicos (gadoteridol [Prohance], gadobutrol [Gadovist], ácido gadotérico [Dotarem e Artirem]), com alterações nas secções 4.1 e 4.2 do RCM.

A relação benefício-risco dos medicamentos que contêm ácido gadobénico intravenoso (em todas as outras indicações, à exceção de imagiologia hepática), gadodiamida, ácido gadopentético (apresentação IV) e gadoversetamida já não é favorável e estas autorizações de introdução no mercado devem ser suspensas.

Para levantamento da suspensão, o PRAC recomendou que os titulares das AIM forneçam provas:

- de benefícios clinicamente importantes que, atualmente, não estejam estabelecidos numa população ou indicação identificada e que sejam superiores aos riscos relacionados com o medicamento,
- ou de que o medicamento (potencialmente modificado ou não) não sofre desconjugação significativa e não leva à retenção de gadolínio nos tecidos, incluindo no cérebro de seres humanos.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CHMP, tendo considerado a recomendação do PRAC, entende que são necessários os seguintes esclarecimentos à fundamentação e à recomendação do PRAC:

Em relação à afirmação sobre a eliminação precoce dos macrocíclicos «os agentes macrocíclicos mostram apenas um aumento transitório do Gd no cérebro e sofrem eliminação precoce», o CHMP considerou suficiente refletir a observação de que as medições do gadolínio no cérebro ao longo de períodos mais prolongados mostrava diferenças entre os agentes lineares e macrocíclicos em termos de acumulação ao longo do tempo. Por conseguinte, esta afirmação não foi mantida.

O CHMP considerou ainda a afirmação relativa aos potenciais danos associados à acumulação de gadolínio no cérebro: «*Embora não tenha sido demonstrado que tenham sido causados efeitos neurológicos adversos, tais como perturbações cognitivas ou do movimento, pela acumulação de gadolínio no cérebro, os dados de segurança a longo prazo são limitados. São possíveis efeitos nocivos e uma potencial interação com os processos patológicos face aos dados que sustentam uma desconjugação in vivo dos agentes lineares e à toxicidade conhecida do gadolínio não quelado baseada em dados não clínicos*». Tendo em consideração a extensa exposição e a ausência de resultados adversos clínicos ou não clínicos da acumulação de gadolínio no cérebro, o CHMP considerou que tais efeitos nocivos e potencial interação com os processos patológicos são «possíveis» em vez de «plausíveis», pois este último termo implicaria um maior potencial para danos; neste sentido, o termo «ainda» foi também removido.

O fundamento relativo às placas cutâneas «*para além da FSN, existem também indícios da associação de outros resultados nocivos com a exposição aos ACGd lineares, em particular placas cutâneas associadas ao gadolínio*» é baseado num número limitado de casos, pelo que o CHMP não o considerou relevante como fundamento para a suspensão de alguns dos ACGd lineares IV.

No que concerne à condição para o levantamento da suspensão de o titular da AIM dever submeter provas de «*que o medicamento (potencialmente modificado ou não) não sofre desconjugação significativa e não leva à retenção de gadolínio nos tecidos, incluindo no cérebro de seres humanos*», o CHMP concordou em geral com a proposta; no entanto, considerou necessário clarificar o significado desta condição para evitar mal-entendidos. Por conseguinte, a condição não deve mencionar «incluindo no cérebro de seres humanos.»

Além disso, o CHMP aproveitou a oportunidade para clarificar que as toxicidades do gadolínio não quelado discutidas na secção não clínica dos fundamentos científicos supra foram observadas com ACGd na pele e noutros tecidos (levando a FSN e a placas cutâneas), que são consideradas como estando relacionadas com o gadolínio libertado do quelato. Além disso, o CHMP observou que as alterações ao folheto informativo do Multihance (ácido gadobénico) não foram completamente implementadas no relatório de avaliação do PRAC; a redação correta é fornecida no anexo deste parecer.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- Os dados relativos à estabilidade, bem como estudos *in vitro* e não clínicos, mostram que os agentes de contraste que contêm gadolínio (ACGd) lineares libertam o gadolínio das moléculas de ligando num maior grau que os agentes macrocíclicos.
- O gadolínio foi medido no cérebro, quer indiretamente através de estudos que mostram aumentos da intensidade do sinal, quer diretamente através de estudos que medem as concentrações de gadolínio com espetrometria de massa, incluindo métodos que permitem a localização no cérebro (LA-ICP-MS) e a separação das espécies de Gd (GPC-MS).
- Com base em dados não clínicos e clínicos, tanto os agentes lineares como os macrocíclicos têm a capacidade de se distribuírem para o cérebro. No entanto, após o uso de agentes lineares, o gadolínio é retido durante mais tempo a níveis mensuráveis e persiste durante até um ano ou mais.
- Embora não tenha sido demonstrado que tenham sido causados efeitos neurológicos adversos, tais como perturbações cognitivas ou do movimento, pela acumulação de gadolínio no cérebro, os dados de segurança a longo prazo são limitados. São possíveis efeitos nocivos e uma potencial interação com os processos patológicos face aos dados que sustentam uma desconjugação *in vivo* dos agentes lineares e à toxicidade conhecida do gadolínio não quelado baseada em dados não clínicos.
- Em estudos não clínicos e clínicos, também foi descrita acumulação do gadolínio numa variedade de outros tecidos, incluindo o fígado, os rins, os músculos, a pele e os ossos. Os dados sugerem vivamente uma correlação entre o potencial para libertação do gadolínio a partir do ligando e o grau de retenção nestes órgãos e tecidos.
- Os ACGd lineares estão associados a um risco significativo de FSN, embora as atuais medidas de minimização do risco pareçam ser eficazes com base na notificação espontânea de reações adversas medicamentosas.
- A realização de estudos clínicos, quer observacionais quer intervencionais, para dar resposta às preocupações sérias acerca dos potenciais efeitos neurológicos não é considerada viável num período de tempo razoável. Isto deve-se à diversidade de potenciais resultados de interesse, ao requisito para um seguimento prolongado e à heterogeneidade da população de doentes que são submetidos a RM.
- O CHMP considerou opções para medidas de minimização do risco. Contudo, dado que não foi possível identificar nenhum grupo de doentes específico com menor risco de acumulação no cérebro nem um nível limite seguro para a retenção no cérebro, a restrição do uso de ACGd lineares a certas indicações ou a certos grupos de doentes não foi considerada adequada. O CHMP também concluiu que existem dificuldades práticas para uma restrição eficaz do número de doses administradas durante o tempo de vida de um doente.
- O CHMP considerou que o risco relacionado com os ACGd lineares intravenosos ácido gadobénico (em todas as indicações, exceto imagiologia do fígado), gadodiamida, ácido gadopentético e gadoversetamida, tendo em consideração o perfil de segurança global, incluindo o risco potencial adicional de danos devidos à acumulação no cérebro e noutros tecidos, é superior aos benefícios.
- O CHMP teve em consideração que os agentes lineares intravenosos, o Multihance (ácido gadobénico) e o Primovist (ácido gadoxético), sofrem captação hepática, pelo que têm uma utilidade clínica na imagiologia de lesões hepáticas pouco vascularizadas, especialmente na imagiologia de fase tardia, que não podem ser adequadamente estudadas com agentes sem captação hepática e, desse modo, permitem um diagnóstico precoce de doenças potencialmente

fatais. Por conseguinte, o CHMP considerou que os benefícios do ácido gadobénico e do ácido gadoxético são superiores aos riscos relacionados com estes medicamentos no contexto de imagiologia do fígado.

- Em relação ao Magnevist (ácido gadopentético) para injeção intra-articular, tendo em consideração a dose reduzida, o potencial limitado para exposição repetida dos doentes e a ausência de indícios de acumulação cerebral, o CHMP considerou que os benefícios deste medicamento são superiores aos seus riscos.

Conclusão geral

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm gadobutrol, ácido gadotérico, gadoteridol e ácido gadoxético intravenosos, ácido gadobénico intravenoso na indicação de imagiologia hepática, ácido gadotérico intra-articular e ácido gadopentético intra-articular permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm gadobutrol, ácido gadotérico, gadoteridol e ácido gadoxético intravenosos, ácido gadobénico intravenoso na indicação de imagiologia hepática, ácido gadotérico intra-articular e ácido gadopentético intra-articular.

Além disso, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos intravenosos que contêm gadodiamida, ácido gadopentético e gadoversetamida já não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos intravenosos que contêm gadodiamida, ácido gadopentético e gadoversetamida.

Para o levantamento da suspensão dos medicamentos intravenosos que contêm gadodiamida, ácido gadopentético e gadoversetamida, o(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado devem submeter provas:

- de benefícios clinicamente importantes que, atualmente, não estejam estabelecidos numa população ou indicação identificada e que sejam superiores aos riscos relacionados com o medicamento,
- ou de que o medicamento (potencialmente modificado ou não) não sofre desconjugação significativa e não leva à retenção de gadolínio nos tecidos.

Além disso, o CHMP concordou que os titulares das AIM devem enviar uma comunicação aos profissionais de saúde através de uma CDPS conjunta, com a qual os titulares das AIM concordaram.