

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE, CHMP a luat în considerare recomandarea PRAC adoptată la 6 iulie 2017.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Context

Agenții de contrast care conțin gadolinium (GdCa) reprezintă complecși de gadolinium paramagnetic (III) cu diferite tipuri de chelatori organici. Aceștia se utilizează pentru îmbunătățirea contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și angiografie prin rezonanță magnetică (ARM). GdCa pot fi diferențiați în funcție de structură: liniari (gadodiamidă, acid gadopentetic, acid gadobenice, acid gadoxetic, gadoversetamidă) sau macrociclici (gadoteridol, gadobutrol, acid gadoteric) și în funcție de încărcătura generală a complexului format (ionici sau neionici).

În cadrul unei sesizări anterioare în temeiul articolului 31 din Directiva 2010/83/CE, finalizată în 2010, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a concluzionat că utilizarea de GdCa a fost asociată cu riscul de fibroză sistemică nefrogenă (FSN), sindrom grav și potențial mortal, care implică fibroza pielii, articulațiilor și organelor interne în rândul pacienților cu deficiență renală. CHMP a concluzionat că riscul de FSN este diferit în cazul diferiților agenți de contrast care conțin gadolinium, ceea ce a condus la clasificarea GdCa în trei grupe de risc pentru FSN (risc ridicat, risc mediu și risc scăzut).

De la finalizarea sesizării, s-au publicat câteva studii pe animale și pe oameni, care au arătat că în urma administrării de GdCa, gadolinium se acumulează în diverse țesuturi, precum țesuturile ficatului, rinichilor, mușchilor, pielii și oaselor. Mai mult, publicațiile recente au arătat că gadolinium se acumulează și la nivelul creierului.

În ianuarie 2016, în cadrul procedurii PSUSA, PRAC a revizuit toate publicațiile și datele disponibile, referitoare la acumularea de gadolinium la nivelul creierului și a recomandat eliminarea din informațiile despre produs ale tuturor GdCa, a afirmațiilor potrivit cărora produsele nu depășesc bariera hematoencefalică intactă. Titularii autorizației de punere pe piață au solicitat, de asemenea, și actualizarea specificațiilor de siguranță din Planurile de management al riscurilor pentru aceste medicamente, pentru a reflecta aceste constatări. Cu toate acestea, potrivit PRAC, cunoștințele despre acumularea la nivelul creierului și consecințele clinice ale acesteia necesită mai multe cercetări într-un cadru adecvat, prin urmare, se impune o revizie la nivelul Uniunii Europene.

La 9 martie 2016, Comisia Europeană a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin gadolinium și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

PRAC a analizat toate datele disponibile referitoare la siguranța și eficiența medicamentelor care conțin gadodiamidă, acid gadopentetic, acid gadobenice, acid gadoxetic, gadoteridol, gadobutrol, acid gadoteric și gadoversetamidă în cadrul procedurii în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE.

Beneficii

Beneficiul GdCa s-a demonstrat pe baza capacității de îmbunătățire a calității imagisticii RMN-urilor, spre deosebire de RMN-urile fără substanță de contrast, sprijinind performanța de diagnostic a acestor scanări, în ceea ce privește depistarea bolii, pronosticul și abordarea terapeutică a pacientului, pentru a

se obține un anumit rezultat clinic. Îmbunătățirea contrastului s-a dovedit importantă pentru vizualizarea anatomiei, fiziologiei și funcționalității diferitelor zone ale organismului și a organelor interne, ca parte a analizei de diagnostic, care cercetează o gamă largă de boli, inclusiv cancerul, bolile inflamatorii și afecțiunile degenerative.

Indicațiile aprobate pentru GdCa au un caracter general și se referă la imagistica/scanarea completă a corpului, inclusiv a organelor, cu excepția GdCa cu indicații țintite referitoare la proprietățile fizico-chimice specifice, care permit îmbunătățirea anumitor aspecte.

În cazul imagisticii ficatului, unii GdCA permit imagistica în fază întârziată. De fapt, există două faze ale îmbunătățirii RMN-urilor ficatului cu GdCa:

- faza dinamică, pentru care toți GdCa autorizați pot permite îmbunătățirea imagisticii ficatului,
- faza întârziată care se bazează pe absorbția selectivă a GdCA de către hepatocitele funcționale, care are ca rezultat îmbunătățirea și vizualizarea parenchimului hepatic normal, îmbunătățind, în același timp, delimitarea și depistarea leziunilor, precum chisturi și carcinoame hepatocelulare.

S-a demonstrat că doi GdCA liniari, acidul gadoxetic și acidul gadobenice, sunt absorbiți de hepatocite și reprezintă singurii agenți specifici ficatului, care permit atât imagistica în fază dinamică, cât și imagistica în fază întârziată. Acesta reprezintă un beneficiu relevant din punct de vedere clinic, deoarece aceștia permit îmbunătățirea imagisticii ficatului în fază dinamică în cazul leziunilor hepatice foarte vascularizate, precum și depistarea leziunilor vizibile doar în faza întârziată.

Acidul gadoxetic are o absorbție semnificativă la nivelul ficatului, se administrează în doză scăzută (0,025 mmol/kg de greutate corporală) și are un timp scurt în cazul imagisticii în fază întârziată (20 de minute). S-a dovedit util din punct de vedere clinic în imagistica ficatului. Prin urmare, se consideră că acidul gadoxetic reprezintă un beneficiu suplimentar în abordarea terapeutică a pacientului cu expunere la gadolinium, minimizată de doza scăzută administrată, de absorbția hepatică semnificativă și de timpul scurt cu privire la imagistica în fază întârziată.

De asemenea, acidul gadobenice s-a dovedit util din punct de vedere clinic la nivelul ficatului, fiind absorbit de ficat, dar într-o măsură mai mică, necesită o doză mai mare (0,05 mmol/kg de greutate corporală) și un timp mai lung până la declanșarea imagisticii în fază întârziată (40 de minute).

În plus, două produse GdCA, respectiv acidul gadopentetic și acidul gadoteric, sunt autorizate ca formule pentru administrare intraarticulară în cazul artrografiei prin rezonanță magnetică și permit mărirea anumitor leziuni. Acestea se administrează în concentrații scăzute, aproximativ de 200 de ori mai mici decât în cazul produselor GdCA cu administrare intravenoasă, iar posibilitatea ca pacienții să fie supuși unui număr ridicat de expuneri repetate este mai mică în cazul indicației pentru artrografia prin rezonanță magnetică, spre deosebire de indicațiile pentru produsele cu administrare intravenoasă.

Riscuri

Date non-clinice

Toxicitatea gadolinium non-chelat

Gadolinium non-chelat s-a dovedit toxic în studiile non-clinice, cu efecte precum necroza celulară, fibroză și leziuni legate de depunerile minerale. Un studiu in vitro pe neuronii de șobolani a indicat citotoxicitate indusă de gadolinium prin intermediul leziunilor oxidative. În plus, s-au identificat toxicități ale GdCA la nivelul altor organe, precum rinichii (conducând la FSN) și pielea (conducând la formarea de plăci pe piele), considerate a fi asociate cu Gadolinium eliberat din chelat.

Depunerea de gadolinium la nivelul creierului

În prezent, în literatura de specialitate există numeroase dovezi, potrivit cărora gadolinium se depune la nivelul creierului. Există mai multe publicații despre modelele pe șobolani, care au arătat o îmbunătățire a semnalului T1 ponderat la nivelul nucleilor cerebeloși profunzi (DCN), echivalentul nucleus dentatus (ND) la oameni, după administrarea de agenți liniari. Îmbunătățirea după administrarea de gadobenat de dimeglumină (Multihance) sau gadopentetat de dimeglumină (Magnevist) a apărut mai progresiv, spre deosebire de gadodiamidă. În cazul gadoteratului de meglumină nu s-a înregistrat nicio îmbunătățire (Dotarem).

Alte studii au încercat să caracterizeze și să cuantifice cantitatea de depuneri de gadolinium la nivelul creierului. În studiile pe șobolani, Gd rezidual identificat în creierul șobolanilor, după administrarea repetată de GdCA liniari, a fost prezent sub cel puțin 3 forme distincte, molecule mici solubile, probabil cu GdCA intact, macromolecule solubile și în cea mai mare măsură, sub formă insolubilă. Frațiunile solubile la nivelul creierului la animalele cărora li se administrau agenți liniari conțineau o proporție de macromolecule; macromoleculele care aderă la gadolinium nu au fost depistate în creierul animalelor cărora li se administrau agenți macrociclici. Cea mai mare cantitate de gadolinium prelevată din țesutul cerebral al șobolanilor a fost de gadodiamidă, urmată de gadobenat și gadopentetat.

Un studiu pe șobolani a confirmat descoperirea potrivit căreia este posibil ca nivelul dependent de doză de Gd acumulat la nivelul creierului pentru agenții liniari să fie asociat mai degrabă cu o doză cumulativă decât cu regimurile în doze unice mari sau doze mici repetate.

Datele din studiile non-clinice de microscopie de electroni ale țesutului cerebral au furnizat dovezi ale depunerilor filamentoase electron-dense de Gd în zonele în care s-a observat o hiperintensitate T1, ca urmare a dozelor de gadodiamidă.

Dovezile non-clinice au arătat, de asemenea, posibilitatea eliberării de gadolinium din liganzii de chelare din creier cu GdCA liniari; posibilitatea eliberării din liganzii de chelare nu a fost identificată în cazul GdCA macrociclici. Este de așteptat ca gadolinium care aderă la macromolecule să aibă o relaxivitate mai mare și să poată genera semnale T1 ponderate în concentrație scăzută.

Nu se cunosc formele moleculare exacte ale Gd solubile, care aderă la macromolecule, dar este posibil ca macromoleculele să adere la un ion Gd^{3+} dechelată.

Posibilitatea mărită de eliberare de gadolinium la nivelul creierului este de așteptat în cazul agenților liniari, care au o stabilitate kinetică și termodinamică mai mică, fiind, astfel, mai predispuși să elibereze gadolinium în jurul țesutului. Se poate presupune că gadolinium se dechează de GdCA liniari și aderă la macromoleculele din creierul uman, în mod similar celor observate la nivelul creierului animalelor.

Durata reținerii de gadolinium la nivelul creierului

În cazul agenților liniari examinați în studiile non-clinice, s-a arătat că intensitatea semnalului T1 în DCN persistă cel puțin un an fără reducerea intensității. Studiile repetate de toxicitate pentru gadodiamidă au arătat că nivelurile scăzute de gadolinium în creier au fost identificate la o săptămână după dozare. Nivelurile au rămas scăzute la 20 de săptămâni, iar la săptămâna 50 nu s-a mai observat nicio reducere, ceea ce sugerează că gadolinium ar putea fi reținut la nivelul creierului pe termen lung, fără dovezi ale eliminării până la 1 an. Prezența Gd la nivelul creierului după ultima administrare a altor agenți liniari, a acidului gadopentetic și a acidului gadobenic a rămas la același nivel după aceeași perioadă.

În cazul agenților macrociclici s-a observat doar creșterea temporară a intensității semnalului T1 și a concentrației de gadolinium (măsurată prin ICP-MS¹, astfel, nedeosebind forma moleculară a Gd). Un alt studiu a arătat că la un an, nivelurile de Gd în creier, ca urmare a administrării de acid gadoteric, un agent macrociclic, sunt de peste 30 de ori mai mici, spre deosebire de gadodiamidă (agent liniar).

Un alt studiu a arătat că administrarea de gadodiamidă și acid gadobenice, agenți liniari, direct în lichidul cerebrospinal (CSF) a avut ca rezultat creșterea intensității semnalului în DCN la șobolani până la 5 săptămâni după administrare. Agentul macrociclic gadobutrol nu a arătat hiperintensitate după această perioadă.

Prin urmare, datele arată că agenții liniari se depun la nivelul creierului, sunt reținuți și persistă până la un an de zile sau mai mult. Datele sugerează că și agenții macrociclici se depun la nivelul creierului, dar aceștia înregistrează doar o creștere temporară a Gd și se supun eliminării timpurii.

Date clinice

Acumularea la nivelul creierului

Îmbunătățirea ND și a globus pallidus (GP) în cazul scanărilor fără substanță de contrast după utilizarea anterioară de GdCA liniari a fost identificată în mai multe studii pe oameni. Câteva studii au arătat o corelație între numărul de expuneri la GdCA liniari și modificările intensității semnalului. Această legătură întărește și mai mult interpretarea studiilor de RMN, deoarece dovada acumulării de gadolinium la nivelul creierului este legată cauzal de expunerea la GdCA.

Îmbunătățirea semnalului T1 a fost documentată în câteva studii non-clinice, precum și în studiile clinice, demonstrând că datele sunt consecvente la șoareci, șobolani și oameni, ceea ce confirmă fiabilitatea constatărilor creșterilor de intensitate a semnalului.

Există mai multe studii recente de RMN care au documentat creșterile intensității semnalului la nivelul creierului, în asociere cu GdCA macrociclici, sugerând că acești agenți ar conduce și la depunerile de gadolinium la nivelul creierului. Cu toate acestea, studiile respective prezintă limitări semnificative (spre exemplu, studiile nu au putut exclude expunerea la GdCA liniar înainte de perioada de studiu) și prin urmare, nu stabilesc o relație cauzală cu agenții macrociclici.

Datele cu privire la probele de țesut prelevate post mortem au arătat că cea mai ridicată concentrație de gadolinium la nivelul creierului a fost identificată în rândul pacienților care au fost expuși de mai multe ori la gadodiamidă, ceea ce sugerează că numărul de doze administrate a avut un impact asupra depunerii de gadolinium. De asemenea, studiul a arătat că modificările la nivelul intensității semnalului au fost strâns corelate cu cantitatea de gadolinium depistată de ICP-MS.

Consecințele clinice pe termen lung ale reținerii de gadolinium sunt în prezent, necunoscute. Deși încă nu s-a demonstrat că acumularea de gadolinium la nivelul creierului provoacă efecte adverse neurologice, datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate. Efectele nocive și posibila interacțiune cu procesele bolii sunt plauzibile în ceea ce privește datele privind stabilitatea, sugerând dechelarea agenților liniari in vivo și toxicitatea cunoscută a gadolinium nechelat. Pe baza informațiilor privind funcțiile zonelor cerebrale afectate (inclusiv ND și GP), printre efecte se numără efecte asupra funcțiilor motorii sau disfuncții neurologice, în special în cazul persoanelor cu boli neurologice în evoluție, care ar putea masca astfel de evenimente. Aceste efecte pot fi întârziate și discrete.

În plus, există preocupări potrivit cărora depunerile de gadolinium se pot agrava în cazul bolilor inflamatorii existente, deoarece s-au observat acumulări la nivelul leziunilor inflamatorii. Acest lucru a fost discutat cu experți clinici în cadrul unei reuniuni ad hoc a grupului de experți, care a confirmat o

¹ ICP-MS: Spectrometrie de masă cu plasmă cuplată inductiv

posibilă asociere, fără ca aceasta să fie încă demonstrată. De asemenea, experții au precizat că efectele clinice adverse pot fi asociate cu reținerea de gadolinium la nivelul creierului.

Există și un alt motiv de îngrijorare potrivit căruia depunerile de gadolinium la nivelul anumitor țesuturi, în special la nivelul țesuturilor oaselor, pot fi eliberate ulterior, spre exemplu, pe parcursul pierderii de densitate osoasă odată cu înaintarea în vârstă sau sarcinii/alăptării, expunând pacienții la distribuția sistemică de gadolinium.

Impactul deficienței renale

Principala cale de excreție a GdCA este renală, iar timpul prelungit de eliminare din cauza funcției renale sever afectate ar putea, teoretic, să conducă la creșterea posibilității de acumulare la nivelul țesutului cerebral.

Datele disponibile la oameni sprijină concluzia, conform căreia deși funcția renală afectată nu reprezintă o precondiție necesară a creșterilor hiperintensității semnalului la nivelul creierului, funcția renală afectată mărește gradul de acumulare la nivelul creierului și hiperintensitatea semnalului.

Se știe deja că deficiența renală afectată mărește retenția pe termen lung de Gd la șobolani, în paralel cu tendința GdCA de a elibera Gd in vivo. Administrarea repetitivă de gadodiamidă la șobolani cu insuficiență renală a fost asociată cu creșterea hipersemnalului T1 la nivelul nucleilor cerebeloși profunzi raportat la controalele în cazul funcției renale normale.

Prin urmare, se poate concluziona că deficiența renală nu reprezintă o condiție pentru depunerile de Gd, dar ar putea, totuși, să mărească depunerile de Gd la nivelul creierului.

Alte aspecte legate de siguranță

Fibroza sistemică nefrogenă (FSN)

Eliberarea de gadolinium în rândul pacienților cu deficiență renală severă poate avea ca rezultat apariția fibrozei sistemice nefrogene (FSN), sindrom grav și potențial mortal, care implică fibroza pielii, articulațiilor și organelor interne. Toți GdCA prezintă un anumit grad de eliminare renală, care variază de la 50% pentru acidul gadoxetic, până la 100% pentru majoritatea membrilor acestei clase. Prin urmare, eliminarea GdCA este redusă în rândul pacienților cu disfuncție renală. Timpul prelungit de eliminare în rândul pacienților cu deficiență renală și eliberarea de gadolinium din GdCA reprezintă principalii factori care contribuie la dezvoltarea de FSN.

Produsele care conțin gadolinium au fost stratificate în funcție de categoria de risc pentru FSN, iar avertismentele și restricționarea utilizării produselor cu risc ridicat de FSN în rândul pacienților cu funcție renală deficitară sunt incluse în informațiile despre produs, inclusiv contraindicația în cazul produselor cu risc ridicat de FSN în rândul pacienților cu deficiență renală severă sau leziuni renale acute (AKI) și trecerea la utilizarea de produse cu risc scăzut.

GdCA liniari sunt asociați cu un risc considerabil de FSN. Măsurile de reducere la minimum a riscurilor par eficiente, pe baza analizelor anuale ale raportărilor de caz spontane.

Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea sau reacțiile anafilactoide la GdCA se pot manifesta printr-o gamă de semne și simptome clinice. Majoritatea acestora sunt des întâlnite, dar în general, nu sunt grave, precum erupții, urticarie și înroșirea feței. Rata absolută a reacțiilor de hipersensibilitate la GdCA este scăzută și raportată între aproximativ 0,01% și 0,001% în cadrul studiilor care analizează ratele reacțiilor de hipersensibilitate. Marea majoritate a acestor reacții nu sunt grave, un procentaj foarte scăzut de

pacienți înregistrând reacții severe de hipersensibilitate. Nu există dovezi solide ale unei diferențe veritabile între rata reacțiilor de hipersensibilitate și alte reacții acute asociate cu GdCA sau ale unei diferențe la nivelul ratei de ADR, cu rezultate mortale la nivelul categoriei.

Plăci asociate cu gadolinium

Plăcile asociate cu gadolinium, cu formațiuni sclerotice identificate la examenul histologic au fost raportate în cazul unor agenți de contrast care conțin gadolinium în rândul pacienților care nu prezintă simptome sau semne de fibroză sistemică nefrogenă.

Fezabilitatea studiilor clinice

PRAC a luat în considerare efectuarea de posibile studii clinice pentru a aborda motivele de îngrijorare serioase ale efectelor neurologice plauzibile. Astfel de studii sunt considerate puțin probabil să fie fezabile, având în vedere eterogenitatea populației de pacienți care apelează la RMN.

Studiile clinice observaționale vor înregistra limitări, deoarece metodele de măsurare a rezultatelor adverse cognitive sau neurologice motorii nu pot fi cuprinse în cadrul metodelor standard sau nu pot fi măsurate sistematic și nu pot fi nici fiabile, nici valabile.

Studiile clinice intervenționale care compară diferite produse ar putea fi considerate imorale.

Conceperea oricărui viitor studiu clinic de examinare a siguranței pe termen lung a GdCA în rândul pacienților, ar necesita un număr ridicat de pacienți pentru a avea o suficientă capacitate de depistare a efectele adverse minore asupra funcțiilor cognitive (tulburări cognitive) sau abilităților fizice (funcții motorii fine). Este puțin probabil ca astfel de studii de siguranță pe termen lung să fie fezabile într-o perioadă rezonabilă de timp.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Pentru a reduce la minimum riscurile acumulării de Gd la nivelul creierului și a posibilelor efecte nocive legate de GdCA liniari, PRAC a luat în considerare opțiuni pentru măsurile de reducere la minimum a riscurilor, precum avertismente în RPC, contraindicații și alte măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

Pe baza datelor disponibile, nu s-a putut identifica niciun grup specific de pacienți care să nu prezinte retenție de GD la nivelul creierului, deoarece este de așteptat ca atât copiii, cât și adulții să înregistreze acumulări de Gd la nivelul creierului. De asemenea, PRAC nu a putut defini un prag sigur privind expunerea la gadolinium și retenția de gadolinium la nivelul creierului sau nu a putut defini o perioadă de timp pe parcursul căreia un posibil efect advers ar avea suficient timp pentru a se manifesta.

Prin urmare, PRAC a considerat că restricționarea utilizării de GdCA liniari la anumite indicații sau anumite grupe de pacienți nu ar fi justificată, iar pacienții ar continua să fie expuși la riscul de acumulare de gadolinium la nivelul creierului și că măsurile de reducere la minimum a riscurilor, precum avertismente în RCP sau alte contraindicații nu ar limita expunerea la GdCA liniari, întrucât nu s-a stabilit niciun nivel sigur privind acumularea de gadolinium la nivelul creierului.

De asemenea, PRAC a luat în considerare limitarea numărului de doze în rândul pacienților și a concluzionat că există dificultăți de natură practică pentru limitarea numărului de doze, deoarece nu se poate preciza ce agent de contrast a fost anterior administrat pacienților și nu s-ar putea asigura restricționarea efectivă a numărului de doze administrate pe parcursul vieții unui pacient.

Raportul beneficiu-risc

Agenți de contrast care conțin gadolinium (GdCA) liniari, cu administrare intravenoasă

Având în vedere (a) dovezile care sugerează că GdCA liniari eliberează Gd din moleculele ligand de chelare din cauza stabilității kinetice și termodinamice scăzute; (b) toxicitatea cunoscută de gadolinium nechelat; (c) datele care sprijină capacitatea GdCA liniari de a se distribui și de a se acumula la nivelul creierului; (d) faptul că agenții liniari sunt reținuți și persistă până la un an sau mai mult la nivelul creierului; și (e) depunerile la nivelul altor țesuturi cu efectele nocive aferente; PRAC a considerat că există motive de îngrijorare rezonabile și serioase în ceea ce privește posibilele efecte neurologice asociate cu acumularea de gadolinium la nivelul creierului. Având în vedere zonele cerebrale afectate (inclusiv ND și GP), printre posibilele efecte neurologice se numără efectele asupra funcțiilor motorii fine sau deficiența cognitivă, în special în rândul pacienților care suferă de boli neurologice în evoluție, care ar putea masca astfel de efecte.

Pentru a aborda motivele de îngrijorare serioase privind posibilele efecte neurologice, PRAC a luat în calcul fezabilitatea studiilor clinice de siguranță, atât observaționale, cât și intervenționale și a concluzionat că acestea nu ar fi fezabile într-o perioadă de timp rezonabilă.

Mai mult, întrucât nu s-a identificat niciun grup de pacienți cu riscuri reduse de acumulare la nivelul creierului sau niciun prag sigur pentru retenția la nivelul creierului, s-a considerat că restricționarea utilizării de GdCA liniari la anumite indicații sau anumite grupe de pacienți nu ar fi adecvată. De asemenea, restricționarea numărului de doze administrate pe parcursul vieții unui pacient dă naștere la dificultăți practice și prin urmare, nu ar fi eficientă.

Prin urmare, având în vedere motivele de îngrijorare serioase privind posibilele efecte neurologice adverse, depunerile la nivelul altor țesuturi și riscurile potențiale, precum și riscurile deja identificate asociate cu utilizarea de GdCA liniari (inclusiv riscul semnificativ de FSN și plăcile asociate cu gadolinium), PRAC a considerat că beneficiul îmbunătățirii imagisticii prin rezonanță magnetică nu depășește riscurile cunoscute și potențiale ale acestor produse.

De asemenea, PRAC a luat în considerare doi GdCA liniari, acidul gadoxetic și acidul gadobenic în cazul imagisticii ficatului. Aceste produse sunt absorbite de hepatocite și pot furniza, pe lângă imagistica în fază dinamică și o imagistică în fază întârziată, în cazul leziunilor hepatice foarte vascularizate și detecta leziunile care sunt vizibile doar în faza întârziată.

În cazul acidului gadobenic, studiile disponibile nu au stabilit diferențe referitoare la relaxivitate, calitatea imaginilor și performanța tehnică. Acidul gadobenic se supune absorbției hepatice. Cu toate acestea, având în vedere amploarea absorbției hepatice, doza ridicată necesară (0,05 mmol/kg de greutate corporală) și perioada lungă până la declanșarea imagisticii în fază întârziată (40 de minute), PRAC a considerat că beneficiul produselor care conțin acid gadobenic în toate indicațiile autorizate, inclusiv imagistica ficatului, nu depășește riscurile potențiale și identificate, asociate cu utilizarea produsului respectiv.

În cazul agentului liniar care conține acid gadoxetic, care și-a dovedit utilitatea clinică în imagistica ficatului, având în vedere absorbția hepatică considerabilă, administrarea acestuia într-o doză mică (0,025 mmol/kg de greutate corporală) și perioada scurtă până la imagistica în fază întârziată (20 de minute), PRAC a considerat că reprezintă un beneficiu suplimentar în abordarea terapeutică a pacientului, a cărui expunere la gadolinium este minimizată de doza mică administrată și de perioada scurtă până la faza întârziată. Prin urmare, beneficiul acidului gadoxetic depășește riscurile asociate cu acesta.

GdCA macrociclici

GdCA macrociclici au un potențial foarte redus de retenție de gadolinium la nivelul țesuturilor, sunt foarte stabili și au un risc scăzut de dechelare. În ceea ce privește creșterile intensității semnalului T1 și nivelul de gadolinium măsurat la nivelul creierului (posibil sub formă de molecule de GdCA intacte), în timp ce s-a observat acumularea termen scurt a acestor agenți, nu s-a observat și persistența pe termen lung la nivelul creierului. În cazul acestor produse, PRAC a considerat că riscurile pot fi gestionate prin restricționarea utilizării, în cea mai mică doză care oferă o îmbunătățire suficientă în scopul diagnosticării și prin avertismente corespunzătoare în informațiile despre produs, pentru a reduce la minimum potențialul de acumulare de gadolinium la nivelul creierului și al altor organe și țesuturi.

În plus, agenții macrociclici sunt asociați cu un risc scăzut de FSN.

Având în vedere cele menționate mai sus, PRAC a considerat că beneficiile agenților macrociclici depășesc riscurile acestora.

Produse GdCA, cu administrare intraarticulară

Produsele cu administrare intraarticulară care conțin acid gadopentetic și acid gadoteric sunt administrate în doze foarte mici și prezintă un risc scăzut de acumulare la nivelul țesuturilor. În plus, utilizarea repetată a acestor produse este puțin probabilă. Prin urmare, PRAC a considerat că beneficiile acestor produse depășesc riscurile acestora.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC, în cursul reuniunii PRAC din martie 2017, doi titulari ai autorizației de punere pe piață (Bracco și GE Healthcare) și-au exprimat dezacordul față de recomandarea inițială a PRAC.

PRAC a confirmat faptul că a analizat toate datele prezentate de titularii autorizației de punere pe piață în contextul procedurii de sesizare inițiale. Cu toate acestea și date fiind motivele detaliate furnizate de titularii autorizației de punere pe piață, PRAC a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile în contextul reexaminării.

Concluzii generale privind motivele de reexaminare ale PRAC

PRAC a luat în considerare motivele detaliate astfel cum au fost prezentate de titularii autorizației de punere pe piață, în cadrul procedurii de reexaminare și datele științifice care stau la baza acestor motive.

Acumularea de Gd la nivelul creierului

În ceea ce privește afirmația conform căreia practic niciun Gd nu este eliberat în corp din gadodiamidă, PRAC a menționat că la temperatura de 37°C, serul GD se disociază rapid de chelatorul său in vitro (Frenzel et al. 2008). PRAC a considerat că este foarte puțin probabil ca eliberarea de Gd din gadodiamidă să fie mai lentă in vivo decât in vitro. O stabilitate mai mare in vivo față de in vitro ar necesita existența de agenți de stabilizare in vivo, dar titularii autorizației de punere pe piață nu au furnizat nicio dovadă concludentă care să confirme creșterea stabilității complexului de Gd în corp.

Multe formule în special, ale agenților de contrast liniari pe bază de Gd conțin un chelator liber în plus pentru a capta rapid eliberarea de Gd. Acest lucru arată clar că posibila dechelare în corp reprezintă un fenomen recunoscut. Eliberarea spontană de Gd din agentul chelator, interacțiunea Gd cu alte metale (de exemplu în zonele cerebrale bogate în metale) și interacțiunea agentului chelator cu alți agenți

chelatori (de exemplu macromolecule) pot avea loc în organism. În special zincul, cuprul și fierul (Frenzel et al., 2008) sunt descrise ca metale care interacționează și care pot elibera Gd; glicosaminoglicane, precum heparina, pot adera la Gd și, prin urmare, îl pot îndepărta de agentul său chelator farmacologic. Aceste efecte pot fi imitate in vitro și vor diminua stabilitatea complexului de GdCA in vivo.

Privind validitatea unui studiu de distribuție ex-vivo desfășurat de Frenzel et al. (2017), PRAC a recunoscut că acesta nu contribuie la înțelegerea modalității exacte prin care agenții de contrast pe bază de Gd sunt depozitați în corp, totuși, PRAC a considerat că studiul confirmă, în concordanță cu alte studii, că agenții chelatori liniari conduc la depozite mai mari de Gd și că există o diferență între agenții chelatori liniari și cei macrociclici, în ceea ce privește aderarea la macromolecule insolubile. Astfel, aderarea slabă a agenților chelatori liniari la Gd devine evidentă în diverse experimente (inclusiv Port et al., 2009, Sieber et al., 2008), prin urmare, complexul este puțin probabil să fie complet stabil in vivo.

În ceea ce privește afirmația titularilor autorizației de punere pe piață, potrivit căreia GdCA liniari nu conduc la o retenție de Gd mai accentuată și nu prezintă o eliberare mai lentă din țesuturile cerebrale, spre deosebire de GdCA macrociclici, PRAC a considerat că studiul desfășurat de McDonald et al. (2017), care confirmă hiperintensitatea T1 la nivelul nucleus dentatus lateral la 1 săptămână de la administrarea de agenți macrociclici (Gadovist și Prohance), are câteva deficiențe:

- S-a detectat doar un mic semnal în zona creierului în care McDonald et al. au presupus că se află nucleus dentatus (ND), dar acest aspect nu este convingător atunci când se iau considerare cifrele arătate.
- Forma și dimensiunea semnalului T1 diferă în mod substanțial de forma semnalului raportat în alte două publicații recente, (Jost et al., 2016 și Robert et al., 2015), nu este încă clar dacă zona semnalului îmbunătățit corespunde ND sau altor zone ale creierului.
- Retenția de Gd a fost studiată destul de timpuriu (o săptămână) după încetarea administrării tratamentului, astfel încât Gd depistat ar putea să nu reprezinte forma de depozitare pe termen lung. Smith et al. 2017 a descris ca Gd depozitat continuă să scadă după o săptămână, astfel încât există o rezervă depozitată temporară, care se deosebește de depozitele care persistă pe termen lung.
- Nivelul relativ ridicat și în special, foarte variabil de Gd în țesuturile animalelor de control cărora li s-a administrat soluție salină. Toate animalele trebuie să fi consumat apă din aceeași sursă.
- În plus, s-au depistat depozite dense la nivelul diferitelor țesuturi după administrarea de GdCA prin intermediul microscopiei electronice de transmisie (TEM), care au fost considerate depozite de Gd. Nu este clar cât de fiabilă a fost metoda de cuantificare a Gd la nivelul țesutului.
- Nivelurile ridicate de Gd cu variabilitate ridicată interindividuală au fost depistate în controalele cu tratament pe bază de soluție salină. Autorii studiului nu au putut furniza o explicație solidă pentru acest fapt. Trebuie menționat că McDonald et al. (2017) a raportat depuneri foarte mici de Gd. Totuși, au descris că rezultatul TEM privind nodulii electron-denși la nivelul țesuturilor animalelor tratate cu ProHance, despre care s-a presupus inițial că sunt depozite de Gd, în mod evident, pentru că arătau similar. Cu toate acestea, analiza ulterioară nu a arătat prezența Gd în acestea, astfel încât s-a presupus un nivel scăzut de Gd în țesuturi și nu s-a examinat ce altceva ar putea fi aceste structuri dense. Mai mult, deviația standard privind conținutul de Gd la nivelul creierului a fost deosebit de ridicată în cazul Gadovist. Aceste observații lasă loc posibilității ca metoda folosită pentru a determina Gd să fie nesigură în anumite circumstanțe.

Având în vedere aceste incertitudini, nu se pot formula concluzii privind comportamentul diferit sau asemănător al diferiților agenți de contrast studiați de McDonald et al.

PRAC a menționat că și dozele mari de GdCA (20x2,5 mmol) au fost testate de McDonald et al., iar durata studiului este relativ mică (de exemplu dozele totale testate în studiul desfășurat de Frenzel et al. 2017 au fost de două ori mai mici în studiul desfășurat de McDonald et al. (10x2,5 mmol), în timp ce perioada până la ultima prelevare de probe de țesut în cadrul studiului Frenzel et al. 2017 a fost de 24 de zile, spre deosebire de 7 zile în cazul McDonald 2017).

Astfel, PRAC a considerat că studiul desfășurat de McDonald nu a modificat concluziile anterioare și a menționat că această opinie este sprijinită de grupul ad-hoc de experți, reunit la data de 19 iunie.

În plus, în cadrul studiilor clinice și non-clinice s-au depistat concentrații scăzute de agenți liniari cu conținut de gadolinium, precum și de agenți macrociclici prin intermediul spectrometriei de masă. În studiile non-clinice (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; studii nepublicate desfășurate de titularii autorizației de punere pe piață), nivelurile au fost în general, de aproximativ 10 ori mai mari în cazul agenților liniari.

Datele din studiile clinice post-mortem sunt eterogene, prin urmare nivelurile sunt dificil de comparat. Totuși, aceste date trebuie luate în considerare în contextul studiilor non-clinice care arată niveluri ridicate de gadolinium la nivelul țesutului cerebral, după expunerea la GdCA liniari, spre deosebire de expunerea la GdCA macrociclici. Dovezile din cadrul studiilor non-clinice sugerează posibilitatea eliberării de gadolinium din liganzii de chelare la nivelul creierului, în cazul GdCA liniari, dar nu și în cazul GdCA macrociclici (Frenzel et al. 2017).

Potrivit cunoștințelor actuale cu privire la depunerile de gadolinium la nivelul creierului, s-au depistat compuși liniari într-o măsură mai mare decât în cazul compușilor macrociclici, iar aceștia par a fi depozitați într-un mod care nu permite o eliminare timpurie. Prin urmare, compușii liniari persistă în special, la nivelul creierului. Descoperirea clinică (de exemplu Radbruch et al.) potrivit căreia agenții macrociclici nu conduc la hiperintensitatea T1 la nivelul creierului, s-a regăsit și în cazul altor grupe, prin urmare poate fi considerată justificată.

Pe scurt, PRAC a considerat că nu există argumente noi care ar putea contesta în mod convingător opiniile sale anterioare privind dechelarea de Gd, respectiv stabilitatea redusă a complexilor liniari de GdCA, care joacă un rol important în dispunerea țesutului.

Toxicitatea acumulării de Gd la nivelul creierului

Inițial, toxicitatea GdCA a fost atribuită disocierii de Gd din complexii chelați. Se crede că disocierea este legată de diferențele de stabilitate ale complexilor în rândul diferitelor tipuri de GdCA (Spencer et al. 1997). Ioni de lantanide, precum gadolinium, pot adera la enzimele care aderă la Ca²⁺ și interferează cu canalele de calciu, din cauza interacțiunii cu Ca²⁺ în cadrul proceselor celulare și biochimice, ceea ce poate conduce la efecte adverse biologice (Sherry et al. 2009).

În ceea ce privește studiile non-clinice, gadolinium nechelat sub formă de clorură de gadolinium s-a dovedit toxic, cu efecte precum necroza celulară, fibroză și leziuni legate de depunerile minerale (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), iar un studiu in vitro pe neuronii șobolanilor a raportat citotoxicitate indusă de gadolinium, prin intermediul leziunilor oxidative (Xia et al. 2011).

Având în vedere datele observaționale disponibile, care nu au confirmat până în prezent, riscul legat de acumularea de Gd la nivelul creierului, PRAC a considerat că:

- semnificația studiului desfășurat de Welk et al. (2016) este limitată, iar concluzia că rezultatele nu arată o asociere între expunerea la GdCA și dezvoltarea de Parkinson este prematură. Totuși, demonstrează dificultatea și complexitatea asociate cu obiectivul analizării potențialelor efecte neurologice.
- rezultatele studiului din cadrul Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) (McDonald et al. 2017, manuscris în pregătire) sunt limitate de dimensiunile reduse ale prelevărilor, de perioada de monitorizare relativ scurtă referitoare la efectele potențiale pe termen lung, de lipsa discuțiilor privind sensibilitatea efectelor preconizate legate de depistarea posibilelor efecte adverse, de lipsa de informații detaliate complete ale metodelor statistice și ale solidității acestora și că acestea sunt, în general, prea limitate la furnizarea de asigurări cu privire la siguranța utilizării de GdCA.

Având în vedere cele menționate mai sus, afirmația potrivit căreia lipsa de dovezi clinice privind neurotoxicitatea datorată depozitelor de gadolinium, PRAC a considerat că, deși consecințele clinice ale retenției de gadolinium la nivelul creierului sunt în prezent, necunoscute sau rămân neclare, informațiile absente sau limitate din rapoartele de caz nu pot fi considerate dovezi ale faptului că toxicitatea nu apare.

Zonele creierului cu cel mai ridicat potențial pentru acumularea la nivelul creierului sunt nucleul dentatus și globus pallidus. Aceste zone sunt implicate în reglarea mișcărilor voluntare și involuntare; printre evenimentele adverse s-ar putea număra ataxia, tremurăturile și alte tulburări motorii. Efectele adverse pot fi întârziate și discrete, inclusiv efectul asupra funcțiilor motorii fine sau deficienței cognitive, în special, în rândul pacienților cu boli neurologice în evoluție.

Indicații specifice organelor referitoare la Omniscan

Având în vedere afirmația privind indicațiile cardiace ale Omniscan, PRAC a subliniat că principalul obiectiv al imagisticii de perfuzie cardiacă este depistarea ischemiei miocardice în rândul pacienților suspecți de boala arterelor coronare sau cardiomiopatie. Imagistica de perfuzie în RMN-uri se realizează de obicei, în repaus și în timpul testului de stres farmacologic (spre exemplu, cu adenozină sau dipiridamol) și se recurge la o tehnică dinamică de imagistică în care intensitatea semnalului la nivelul miocardului este evaluată în timpul trecerii substanței de contrast injectate sub formă de bolus. RMN-urile cardiace, inclusiv imagistica de perfuzie și de îmbunătățire întârziată, furnizează informații relevante în materie de țesuturi viabile în cazul diferitelor tulburări cardiovasculare, necesare pentru gestionarea acestor boli.

În ceea ce privește afirmația potrivit căreia gadodiamida (Omniscan) are o singură indicație în cazul imagisticii de perfuzie miocardice, PRAC a considerat că indicația privind scanarea corporală completă prin RMN cuprinde imagistica cardiacă, inclusiv imagistica de perfuzie miocardică.

Aceste concluzii sunt în conformitate cu opinia experților exprimată în cadrul unei reuniuni ad hoc, și anume faptul că agenții liniari și macrociclici pot fi utilizați alternativ în imagistica cardiacă și faptul că nu s-au stabilit sau perceput diferențe privind utilitatea clinică.

Indicații specifice populației referitoare la Multihance

În ceea ce privește utilizarea produsului Multihance în rândul populației pediatrice, s-a menționat că, deși carcinoamele hepatocelulare și leziunile metastatice sunt frecvente în rândul populației adulte, bolile hepatice la copii sunt mai degrabă difuze decât focale, iar tumorile sunt rare. PRAC a

concluzionat că pe baza datelor disponibile, Multihance pot fi în continuare utilizat în rândul pacienților pediatrici în cazul imagisticii ficatului în fază întârziată.

Relaxivitatea ridicată a Multihance

În ceea ce privește presupusa relaxivitate ridicată a Multihance, care are ca rezultat îmbunătățirea imaginilor și performanței de diagnostic decât alte GdCA, s-a menționat că relaxivitatea ridicată care are ca rezultat semnale mai puternice și imagini mai clare nu se transpun automat în diferențe la nivelul performanței de diagnostic. Așadar, concluzia că există diferențe semnificative și relevante din punct de vedere clinic la nivelul performanței de diagnostic între cei doi GdCA trebuie să fie sprijinită de dovezi solide din studii clinice, inclusiv dovezi ale îmbunătățirii rezultatelor clinice și ale abordării terapeutice a pacientului, care în prezent, lipsesc; impactul asupra stabilirii diagnosticului și abordării terapeutice a pacientului nu a fost încă demonstrat.

Într-adevăr, PRAC a considerat că rezultatele a două comparații intraindividuale încrucișate între 0,1 mmol/kg de greutate corporală cu Multihance și 0,1 mmol/kg de greutate corporală a doi comparatori activi (gadopentetat de dimeglumină și gadodiamidă), în rândul pacienților suspecti sau care suferă de boli cerebrale sau de coloană, care au efectuat RMN-uri ale sistemului nervos central (SNC) (MH-109, MH-130) și a concluzionat că în cadrul studiilor s-a utilizat o comparație în orb a imaginilor RMN, obținute comparând unul lângă altul doi GdCA și s-au înregistrat rezultate în favoarea Multihance pe baza imaginilor mai clare, dar care nu reflectă nicio diferență în ceea ce privește informațiile de diagnosticare disponibile sau impactul asupra stabilirii diagnosticului, abordării terapeutice a pacientului sau rezultatului clinic. S-a menționat, în special, că influența asupra abordării terapeutice a pacientului nu a fost direct demonstrată de rezultatele studiului.

În plus, în ceea ce privește RPC al GdCA macrociclici (Dotarem, Prohance și Gadovist) care recomandă doze mai mari în cazul imagisticii SNC pentru a îmbunătăți vizualizarea și angiografia, dar nu și în cazul scanării complete corporale prin RMN, PRAC a considerat că diferențele relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește performanța diagnosticului între Multihance și agenții macrociclici trebuie să fie sprijinite de dovezi solide, mai degrabă din studiile clinice comparative decât din comparația RCP-urilor aprobate, care ar putea avea limitări.

Privind afirmația potrivit căreia riscul redus de evenimente adverse cardiovasculare legate de Multihance, PRAC a considerat că datele non-clinice, precum și datele clinice disponibile nu arată o diferență la nivelul riscurilor cardiovasculare (care induce prelungirea QT) referitoare la agenții de imagistică a ficatului în fază întârziată.

Hipersensibilitate

Având în vedere posibila diferență la nivelul frecvenței reacțiilor de hipersensibilitate, PRAC a subliniat că acestea reprezintă reacții puțin frecvente pentru toate GdCA. În pofida utilizării la nivel mondial, reacțiile adverse grave sunt rare; urticaria reprezintă cea mai des întâlnită manifestare. Decesele sunt extrem de rare. Deși în cazul pacienților cu istoric de alergii la medicamente, riscul de apariție a reacțiilor ar putea crește, riscurile continuă să fie foarte scăzute. Testul prin înțepare ar putea facilita identificarea unui GdCA alternativ. Se poate apela la premedicație cu antihistaminice și corticosteroizi. În general, medicamentele, echipamentul corespunzătoare, precum și personalul experimentat în gestionarea reacțiilor de hipersensibilitate sunt de așteptat în orice practici radiologice.

Având în vedere presupusele diferențe dintre reacțiile de hipersensibilitate în cazul administrării de Omniscan și cele în cazul administrării celorlalte GdCA, bazate pe meta-analizele datelor epidemiologice disponibile, PRAC a considerat că aceste diferențe sunt prea nesemnificative pentru a influența raportul beneficiu-risc și că este nevoie de studii clinice la scară largă pentru a confirma

diferența statistică la nivelul frecvenței reacțiilor de hipersensibilitate. Experții care au participat la reuniunea ad-hoc au fost de aceeași părere.

FSN

În ceea ce privește riscul de FSN, în timp ce PRAC s-a bazat pe evaluarea și clasificarea anterioară a riscului de FSN la nivelul produselor GdCA, PRAC a considerat că riscul de FSN contribuie la profilul privind siguranța al GdCA și este luat în considerare pentru a se stabili profilul complet de siguranță al acestor produse și impactul ulterior al raportului beneficiu-risc.

Evaluarea la nivel național

În ceea ce privește referința la evaluarea anterioară desfășurată la nivel național (variație de tip II pentru extinderea indicației Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), trebuie menționat că evaluarea cererii de modificare a avut un domeniu de aplicare diferit decât procedura de sesizare în temeiul articolului 31, în consecință, aceste două proceduri se bazează pe un set diferit de date, prin urmare, un rezultat diferit poate fi justificat. În plus, întrucât modificarea a fost stabilită în paralel cu evaluarea PRAC, s-a considerat că concluziile privind modificarea nu aduc atingere rezultatului evaluării continue a UE.

Studii clinice

PRAC își menține opinia potrivit căreia desfășurarea de studii clinice pentru a aborda pe deplin riscurile potențiale asociate cu acumularea de Gd la nivelul creierului nu ar fi fezabilă într-o perioadă de timp rezonabilă. Cu toate acestea, în cazul în care aceste studii ar fi efectuate, pacienții suportă riscurile atâta timp cât cercetarea aflată în desfășurare nu este finalizată.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Titularii autorizației de punere pe piață au furnizat mai multe propuneri pentru reducerea la minimum a riscurilor în ceea ce privește acumularea și retenția de GdCA la nivelul creierului, în cazul pacienților expuși la acești agenți pe parcursul procedurilor de diagnosticare:

- de actualizare a RCP pentru a-l informa pe medic de acumularea la nivelul creierului și pentru a reduce expunerea și transmite informațiile privind actualizarea;
- de completare a informațiilor în RCP cu ajutorul programelor educaționale pe bază de dovezi;
- de extindere a posologiei pentru a reduce dozele în cazul cererilor specifice și mediilor clinice acolo unde progresele tehnologice au arătat că acest lucru ar fi potrivit.

În primul rând, PRAC a menționat că acumularea la nivelul creierului reprezintă o caracteristică intrinsecă a GdCA liniari, cu administrare intravenoasă și prin urmare, informațiile privind acumularea la nivelul creierului în RCP nu ar conduce la reducerea riscurilor potențiale asociate cu respectiva acumulare. Nici introducerea de materiale educaționale pentru a aborda această chestiune.

În plus, PRAC a considerat că nu se poate restricționa utilizarea de GdCA liniari, cu administrare intravenoasă în cazul anumitor indicații sau grupuri de pacienți deoarece:

- În prezent, nu s-a putut identifica niciun grup de pacienți cu risc scăzut de acumulare la nivelul creierului. Prin urmare, riscul potențial de acumulare la nivelul creierului și retenția în țesuturi nu poate fi redus la minimum prin recomandările care contraindică utilizarea în rândul anumitor grupuri (spre exemplu, copii, femei însărcinate, persoanele care suferă de deficiență renală, alte grupuri) sau prin evitarea utilizării în cazul anumitor scanări sau cadre clinice, inclusiv utilizarea repetată sau

prin restricționarea reexpunerii la anumiți agenți sau categorii de produse. În schimb, PRAC a mai menționat că în cazul FSN s-a putut identifica un grup specific de pacienți (pacienți cu insuficiență renală și pacienții în perioada perioperatorie după un transplant de ficat), iar evitarea utilizării în rândul acestor populații pare să fi redus la minimum riscul de FSN.

- Implementarea practică a acestor măsuri nu este considerată fezabilă într-un cadru clinic. Există dificultăți practice în viața cotidiană clinică referitoare la implementarea unei restricționări eficiente a numărului de doze administrate pe parcursul vieții unui pacient. Restricționarea în funcție de numărul de doze nu este posibilă în practica clinică, deoarece este posibil ca expunerile anterioare la GdCA să nu fi fost îndeajuns înregistrate cu privire la tipul de GdCA utilizat. În plus, este posibil ca frecvența și calendarul cererilor să nu fi fost înregistrate în întregime în dosarul medical al pacientului și/sau accesibile radiologului contactat ulterior sau medicului generalist, deoarece pacientul și-a schimbat radiologul/medicul generalist de mai multe ori din cauza schimbării reședinței sau din alte motive.
- Ca urmare a restricționării utilizării de GdCA liniari, pacienții din populația rămasă continuă să fie expuși la riscul de efecte nocive, fără a cunoaște pragul sigur de retenție de gadolinium dechelată la nivelul creierului și altor țesuturi ale organismului. În plus, nu se poate stabili o perioadă de timp pe parcursul căreia niciun efect advers potențial să nu aibă timp să se manifeste.

Așadar, având în vedere dovezile privind acumularea de Gd la nivelul creierului și efectele nocive plauzibile și acumularea de Gd la nivelul altor țesuturi și riscul aferent identificat, și luându-se în considerare că măsurile de reducere la minimum a riscurilor mai puțin restrictive nu sunt fezabile sau suficiente pentru a aduce la un nivel acceptabil riscul de acumulare de gadolinium la nivelul creierului și altor țesuturi, PRAC a considerat că suspendarea autorizației de punere pe piață a GdCA liniari, cu administrare intravenoasă reprezintă cea mai potrivită măsură pentru diminuarea riscurilor aferente acestor produse.

Consultarea experților

PRAC a considerat că a doua reuniune ad-hoc a experților a fost justificată pentru a aborda aspectele care fac parte din motivele detaliate transmise de Bracco și GE Healthcare.

În general, experții și-au exprimat părerile divergente privind măsurile de reducere la minimum a riscurilor.

Un grup de experți (inclusiv reprezentantul pacientului) a sprijinit recomandarea PRAC (și anume, suspendarea agenților liniari, cu excepția Primovist și Magnevist, cu administrare intraarticulară) și justificarea acesteia, cu excepția suspendării administrării Multihance în cazul imagisticii ficatului, în absența agenților macrociclici pentru această indicație și indisponibilitatea Primovist într-un stat membru. De asemenea, s-a menționat că în prezent, există puține motive de îngrijorare în rândul experților referitoare în mod precis la utilizarea agenților macrociclici în practica clinică, iar preocuparea actuală privind siguranța, referitoare la toți GdCA își are originea în utilizarea clinică a GdCA liniari.

Un alt grup de experți a sprijinit părerea potrivit căreia agenții macrociclici sunt mai stabili și sunt de preferat ca agenți de contrast de primă linie. Cu toate acestea, experții nu s-au exprimat în favoarea suspendării agenților liniari, care ar putea fi preferați de unii radiologi datorită caracteristicilor lor tehnice în cazul anumitor afecțiuni (spre exemplu, imagistica cerebrală sau mamară), în special, în cazul afecțiunilor care nu necesită proceduri de imagistică frecvente sau care ar putea fi utilizați ca agenți de „a doua linie”. De asemenea, potrivit acestei păreri, ar fi important ca această strategie să fie completată prin eforturile îmbunătățite de informare a specialiștilor din domeniul sănătății, în special a medicilor care solicită efectuarea de RMN, privind alegerea agenților de contrast în funcție de

diferitele afecțiuni și indicații; să se asigure creșterea gradului de sensibilizare generală a analizei raportului beneficiu-risc.

A existat și o poziție intermediară în cadrul grupului de experți, potrivit căreia agenții liniari nu trebuie suspendați, iar agenții macrociclici ar trebui utilizați ca agenți de contrast de primă linie (cu excepția ficatului), cu excepția cazului în care titularii autorizației de punere pe piață furnizează date clinice relevante, indicând în mod clar rezultatele superioare privind abordarea terapeutică a pacientului în cazul utilizării de agenți liniari, spre deosebire de utilizarea de agenți macrociclici.

Referitor la toți agenții de contrast Gd, experții au susținut că trebuie utilizate principiile generale „As Low As Reasonably Achievable” (Nivelul cel mai scăzut ce poate fi atins în mod rezonabil) și că trebuie să se reducă la minimum expunerea la toți GdCA, fie prin reducerea dozelor, fie, dacă este posibil, prin utilizarea de metode de diagnosticare alternative.

Concluziile detaliate ale reuniunii pot fi găsite în anexa 11 la raportul de evaluare PRAC.

Raportul final beneficiu-risc

Produce GdCA liniar

Având în vedere dovezile privind acumularea de GdCA la nivelul creierului, faptul că respectivii compuși liniari au fost depistați la nivelul creierului într-o cantitate mult mai mare decât în cazul compușilor macrociclici și faptul că aceștia persistă o perioadă lungă de timp la nivelul creierului și luând în considerare toxicitatea Gd identificată în studiile non-clinice, preocupările serioase privind efectele neurologice posibile, depunerea la nivelul altor țesuturi și riscurile potențiale, precum și riscurile identificate asociate cu utilizarea de GdCA liniari (inclusiv riscul de FSN și plăcile asociate cu gadolinium) și având în vedere profilul de siguranță al acestor agenți, PRAC își menține concluzia conform căreia beneficiul referitor la îmbunătățirea imaginilor prin rezonanță magnetică a agenților liniari, cu administrare intravenoasă, nu depășește riscurile cunoscute și potențiale ale acestor produse.

PRAC a luat în considerare doi GdCA liniari, acidul gadoxetic (Primovist) și acidul gadobenice (Multihance). Aceste produse se supun absorbției hepatice și au prin urmare, o utilitate clinică în cazul imagisticii leziunilor hepatice slab vascularizate, în special în ceea ce privește imagistica în fază întârziată, care nu poate fi studiată în mod adecvat în cazul agenților fără absorbție hepatică, permițând, astfel, diagnosticarea timpurie a bolilor potențial mortale. Așadar, PRAC a considerat că beneficiile acidului gadobenice și ale acidului gadoxetic depășesc riscurile acestora, în contextul imagisticii ficatului în fază întârziată. Cu toate acestea, PRAC a considerat că utilitatea clinică care depășește riscurile aferente acumulării de gadolinium este limitată la imagistica ficatului în fază întârziată, prin urmare, PRAC a recomandat ca acidul gadobenice să fie restricționat doar la această utilizare. PRAC a menționat că acidul gadoxetic este indicat doar în imagistica ficatului.

GdCA macrociclici

Având în vedere posibilitatea foarte scăzută de retenție de gadolinium la nivelul țesuturilor, stabilitatea acestora și riscul redus de dechelare, PRAC și-a menținut recomandarea potrivit căreia beneficiile agenților macrociclici depășesc riscurile acestora. PRAC a recomandat restricționarea utilizării, în cea mai mică doză care să asigure o îmbunătățire suficientă în scopuri de diagnosticare și prin avertismente corespunzătoare în informațiile despre produs, pentru a la minimum potențialul de acumulare de gadolinium la nivelul creierului și altor organe și țesuturi.

Produce GdCA, cu administrare intraarticulară

De asemenea, PRAC și-a menținut concluziile potrivit cărora beneficiile prezentării intraarticulare a Magnevist, GdCa liniar, depășesc riscurile acestuia (care fac obiectul modificărilor în informațiile despre produs), deoarece acesta este administrat în doze foarte mici și prezintă un risc scăzut de acumulare la nivelul țesuturilor.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- Datele privind stabilitatea, precum și studiile in vitro și non-clinice, arată că agenții de contrast care conțin gadolinium (GdCA) eliberează gadolinium din moleculele ligand într-o cantitate mai mare decât agenții macrociclici.
- Gadolinium a fost măsurat la nivelul creierului, atât indirect prin studiile care arată creșteri ale intensității semnalului, cât și direct prin studiile care măsoară concentrațiile de gadolinium cu ajutorul spectrometriei de masă, inclusiv metodele care permit localizarea la nivelul creierului (LA-ICP-MS) și separarea speciilor de Gd (GPC-MS).
- Pe baza datelor non-clinice, atât agenții liniari, cât și agenții macrociclici au capacitatea de a se distribui la nivelul creierului. Cu toate acestea, agenții liniari sunt reținuți și persistă până la un an sau mai mult. Agenții macrociclici arată doar o creștere temporară a Gd la nivelul creierului și sunt eliminați devreme.
- Deși încă nu s-a demonstrat că efectele adverse neurologice, precum tulburările cognitive sau motorii, sunt cauzate de acumularea de gadolinium la nivelul creierului, datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate. Efectele nocive și posibila interacțiune cu procesele bolii sunt plauzibile, având în vedere datele care sprijină dechelarea agenților liniari in vivo și toxicitatea cunoscută a gadolinium nechelat. Toxicitatea a fost identificată și la nivelul altor țesuturi în care se acumulează gadolinium (inclusiv FSN, plăci pe piele) și în datele non-clinice.
- Acumularea de gadolinium a fost raportată și la nivelul altor țesuturi, inclusiv țesuturile ficatului, rinichilor, mușchilor, pielii și oaselor, în studiile clinice și non-clinice. Dovezile sugerează clar asocierea dintre posibilitatea eliberării de gadolinium din liganzi și gradul de retenție la nivelul acestor țesuturi și organe.
- GdCA liniari sunt asociați cu un risc semnificativ de FSN, deși măsurile actuale de reducere la minimum a riscurilor par eficiente pe baza reacțiilor la medicamente spontan raportate.
- Pe lângă FSN, există dovezi potrivit cărora alte rezultate nocive sunt asociate cu expunerea la GdCA liniari, în special plăci pe piele asociate cu gadolinium.
- Studiile clinice, atât observaționale, cât și intervenționale, care abordează pe deplin îngrijorările serioase ale efectelor neurologice potențiale nu sunt considerate fezabile într-o perioadă de timp rezonabilă. Acest lucru se datorează gamei de rezultate potențiale de interes, cerinței de monitorizare pe termen lung și eterogenității populației de pacienți care apelează la RMN.
- PRAC a luat în considerare opțiuni pentru măsurile de reducere la minimum a riscurilor. Cu toate acestea, nu s-a identificat niciun grup de pacienți cu risc scăzut de acumulare la nivelul creierului sau un prag sigur pentru retenția la nivelul creierului, restricționarea utilizării de GdCA liniari la anumite indicații sau grupuri de pacienți a fost considerată adecvată. De asemenea, PRAC a concluzionat că există dificultăți practice pentru restricționarea eficientă a numărului de doze administrate pe parcursul vieții unui pacient.
- PRAC a considerat că riscurile referitoare la GdCA liniari cu administrare intravenoasă, care conțin acid gadobenic, (în toate indicațiile, cu excepția imagisticii ficatului), gadodiamidă, acid gadopentetic și gadoversetamidă, luând în considerare profilul de siguranță complet, inclusiv riscul potențial de efecte nocive, ca urmare a acumulării la nivelul creierului și altor țesuturi depășesc beneficiile.

- PRAC a luat în considerare că agenții liniari cu administrare intravenoasă, Multihance (acid gadobenic) și Primovist (acid gadoxetic) se supun absorbției hepatice și prin urmare, au utilitate clinică în imagistica leziunilor hepatice slab vascularizate, în special în imagistica în fază întârziată, că nu pot fi studiați în mod adecvat în cazul agenților fără absorbție hepatică, permițând astfel, diagnosticarea timpurie a bolilor potențial mortale. Prin urmare, PRAC a considerat că beneficiile acidului gadobenic și acidului gadoxetic depășesc riscurile legate de aceste produse în contextul imagisticii ficatului.
- În ceea ce privește Magnevist (acid gadopentetic) pentru injectare intraarticulară, având în vedere doza mică, posibilitatea limitată de expunere repetată a pacienților și lipsa dovezilor cu privire la acumularea la nivelul creierului, PRAC a considerat că beneficiile acestui produs depășesc riscurile sale.

Având în vedere cele menționate mai sus, PRAC a concluzionat că:

Raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin gadobutrol cu administrare intravenoasă, acid gadoteric, gadoteridol, acid gadoxetic, acid gadobenic cu administrare intravenoasă în cazul imagisticii ficatului, acid gadoteric, cu administrare intraarticulară și acid gadopentetic cu administrare intraarticulară este favorabil, făcând obiectul modificărilor convenite în ceea ce privește informațiile despre produs:

- modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru acidul gadopentetic, agent liniar cu administrare intraarticulară (Magnevist) și acidul gadoxetic (Primovist) și acidul gadobenic (Multihance), agenți liniari, cu administrare intravenoasă, cu modificări ale punctelor 4.1, 4.2, 4.4 și 5.2 din RCP, inclusiv eliminarea indicațiilor,
- modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru agenții macrociclici [gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), acidul gadoteric (Dotarem și Artirem)], cu modificări ale punctelor 4.1 și 4.2 din RCP.

Raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin acid gadobenic, cu administrare intravenoasă (toate indicațiile, cu excepția imagisticii ficatului), gadodiamidă, acid gadopentetic (prezentare IV) și gadoversetamidă nu mai este favorabil, iar aceste autorizații de punere pe piață trebuie suspendate.

Pentru ridicarea suspendării, PRAC a recomandat ca titularii autorizației de punere pe piață să furnizeze dovezi:

- ale beneficiilor importante din punct de vedere clinic care în prezent, nu au fost stabilite la nivelul unei populații sau indicații identificate și care depășesc riscurile referitoare la produs.
- că produsul (potențial modificat sau nu) nu este supus dechelării semnificative și că nu conduce la retenția de gadolinium la nivelul țesuturilor, inclusiv la nivelul creierului la oameni.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Explicația detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor față de recomandarea PRAC

CHMP, după ce a luat în considerare recomandarea PRAC, este de părere că sunt necesare următoarele clarificări privind motivele și recomandările PRAC:

În ceea ce privește afirmația privind eliminarea timpurie a agenților macrociclici, și anume „agenții macrociclici prezintă doar o creștere temporară a Gd la nivelul creierului și se supun eliminării timpurii”, CHMP a considerat că este suficientă pentru a reflecta observația că măsurătorile de gadolinium la nivelul creierului pe parcursul a perioade mai lungi au arătat diferențe între agenții liniari și cei macrociclici în ceea ce privește acumularea de Gd de-a lungul timpului. Prin urmare, această afirmație nu se menține.

În continuare, CHMP a luat în considerare afirmația care abordează răul potențial asociat cu acumularea de gadolinium la nivelul creierului: *„Deși nu s-a demonstrat că efectele adverse neurologice, precum tulburări cognitive sau motorii, sunt cauzate de acumularea de gadolinium la nivelul creierului, datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate. Efectele nocive și posibila interacțiune cu procesele bolii sunt posibile având în vedere datele care sprijină dechelarea agenților liniari in vivo și toxicitatea cunoscută a gadolinium nechelat pe baza datelor non-clinice.”* Având în vedere expunerea extensivă și absența de rezultate adverse clinice sau non-clinice ale acumulării de gadolinium la nivelul creierului, CHMP a considerat că astfel de efecte nocive și posibila interacțiune cu procesele bolii sunt mai degrabă „posibile” decât „plauzibile”, deoarece cele din urmă ar implica un potențial mai ridicat de efect nociv, în acest sens, „încă” a fost de asemenea, înlăturat.

Motivul privind plăcile pe piele „pe lângă FSN, există dovezi că alte efecte nocive sunt asociate cu expunerea la GdCA liniari, în special plăcile pe piele, asociate cu gadolinium” se bazează pe un număr limitat de cazuri, prin urmare, CHMP nu l-a considerat relevant ca motiv pentru suspendarea unora dintre GdCA liniari IV.

În ceea ce privește condiția pentru ridicarea suspendării, titularii autorizației de punere pe piață vor transmite dovezi „că produsul (potențial modificat sau nu) nu este supus dechelării semnificative și că nu conduce la retenția de gadolinium la nivelul țesuturilor, inclusiv la nivelul creierului la oameni”, CHMP a fost în general, de acord cu propunerea, cu toate acestea, a considerat necesară clarificarea semnificației acestei condiții pentru a evita neînțelegerile. Prin urmare, condiția nu ar trebui să menționeze „inclusiv la nivelul creierului la oameni”.

Mai mult, CHMP a profitat de oportunitate pentru a clarifica că toxicitățile de gadolinium non-chelat discutate în secțiunea non-clinică a motivelor științifice de mai sus au fost identificate pe piele și alte țesuturi în cazul GdCA (conducând la FSN și plăci pe piele), care sunt considerate legate de eliberarea de gadolinium din chelat. În plus, CHMP a menționat că modificările prospectului pentru Multihance (acid gadobenic) nu au fost pe deplin implementate în raportul de evaluare al PRAC, formularea corectă se regăsește în Anexa la acest aviz.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Datele privind stabilitatea, precum și studiile in vitro și non-clinice, arată că agenții de contrast care conțin gadolinium (GdCA) eliberează gadolinium din moleculele ligand într-o cantitate mai mare decât agenții macrociclici.
- Gadolinium a fost măsurat la nivelul creierului, atât indirect prin studiile care arată creșteri ale intensității semnalului, cât și direct prin studiile care măsoară concentrațiile de gadolinium cu ajutorul spectrometriei de masă, inclusiv metodele care permit localizarea la nivelul creierului (LA-ICP-MS) și separarea speciilor de Gd (GPC-MS).
- Pe baza datelor clinice și non-clinice, atât agenții liniari, cât și cei macrociclici au capacitatea de a se distribui la nivelul creierului. Cu toate acestea, după utilizarea de agenți liniari, gadolinium este reținut mai mult timp la niveluri măsurabile și persistă până la un an sau mai mult.
- Deși nu s-a demonstrat că efectele adverse neurologice, precum tulburările cognitive sau motorii, sunt cauzate de acumularea de gadolinium la nivelul creierului, datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate. Efectele nocive și potențiala interacțiune cu procesele bolii sunt posibile, având în vedere datele care sprijină dechelarea agenților liniari in vivo și toxicitatea cunoscută a gadolinium nechelat pe baza datelor non-clinice.
- Acumularea de gadolinium a fost raportată și la nivelul altor țesuturi, inclusiv țesuturile ficatului, rinichilor, mușchilor, pielii și oaselor, în studiile clinice și non-clinice. Dovezile sugerează clar asocierea dintre posibilitatea eliberării de gadolinium din liganzi și gradul de retenție la nivelul acestor țesuturi și organe.
- GdCA liniari sunt asociați cu un risc semnificativ de FSN, deși măsurile actuale de reducere la minimum a riscurilor par eficiente pe baza reacțiilor la medicamente spontan raportate.
- Studiile clinice, atât observaționale, cât și intervenționale, care abordează pe deplin îngrijorările serioase ale efectelor neurologice potențiale nu sunt considerate fezabile într-o perioadă de timp rezonabilă. Acest lucru se datorează gamei de rezultate potențiale de interes, cerinței de monitorizare pe termen lung și eterogenității populației de pacienți care apelează la RMN.
- CHMP a luat în considerare opțiuni pentru măsurile de reducere la minimum a riscurilor. Cu toate acestea, nu s-a identificat niciun grup de pacienți cu risc scăzut de acumulare la nivelul creierului sau un prag sigur pentru retenția la nivelul creierului, restricționarea utilizării de GdCA liniari la anumite indicații sau grupuri de pacienți a fost considerată adecvată. De asemenea, CHMP a concluzionat că există dificultăți practice referitoare la restricționarea eficientă a numărului de doze administrate pe parcursul vieții unui pacient.
- CHMP a considerat că riscul asociat cu GdCA liniari cu administrare intravenoasă, precum acidul gadobeninic (toate indicațiile, cu excepția imagisticii ficatului), gadodiamida, acidul gadopentetic și gadoversetamida, luând în considerare profilul de siguranță complet, inclusiv riscul potențial suplimentar de efecte nocive ca urmare a acumulării la nivelul creierului și altor țesuturi, depășește beneficiile.
- CHMP a luat în considerare că agenții liniari cu administrare intravenoasă, precum Multihance (acid gadobeninic) și Primovist (acid gadoxetic), se supun absorbției hepatice și prin urmare, au utilitate clinică în cazul imagisticii leziunilor hepatice slab vascularizate, în special în cazul imagisticii în fază întârziată, care nu pot fi studiate în mod corespunzător în cazul agenților fără absorbție hepatică, permițând astfel, diagnosticarea timpurie a bolilor potențial mortale. Prin urmare, CHMP a

considerat că beneficiile acidului gadobenic și acidului gadoxetic depășesc riscurile legate de aceste produse în contextul imagisticii ficatului.

- În ceea ce privește Magnevist (acid gadopentetic) cu injectare intraarticulară, având în vedere doza mică, posibilitatea limitată de expunere repetată a pacienților și lipsa de dovezi privind acumularea la nivelul creierului, CHMP a considerat că beneficiile acestui produs depășesc riscurile.

Concluzie generală

În consecință, CHMP, consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin gadobutrol, cu administrare intravenoasă, acid gadoteric, gadoteridol, acid gadoxetic, acid gadobenic, cu administrare intravenoasă în imagistica ficatului, acid gadoteric, cu administrare intraarticulară și acid gadopentetic cu administrare intraarticulară rămâne favorabil, făcând obiectul modificărilor cu privire la informațiile despre produs.

Așadar, CHMP recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin gadobutrol, cu administrare intravenoasă, acid gadoteric, gadoteridol, acid gadoxetic, acid gadobenic, cu administrare intravenoasă în imagistica ficatului, acid gadoteric cu administrare intraarticulară și acid gadopentetic, cu administrare intraarticulară.

În plus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc privind medicamentele cu administrare intravenoasă, care conțin gadodiamidă, acid gadopentetic și gadoversetamidă nu mai este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele cu administrare intravenoasă, care conțin gadodiamidă, acid gadopentetic și gadoversetamidă.

Pentru ridicarea suspendării medicamentelor cu administrare intravenoasă, care conțin gadodiamidă, acid gadopentetic, titularul(ii) autorizației de punere pe piață vor furniza dovezi:

- ale beneficiilor importante din punct de vedere clinic care în prezent, nu au fost stabilite la nivelul unei populații sau indicații identificate și care depășesc riscurile referitoare la produs.
- că produsul (potențial modificat sau nu) nu a fost supus unei dechelări semnificative și nu conduce la retenția de gadolinium la nivelul țesuturilor.

În plus, CHMP a fost de acord că profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se transmită o comunicare prin intermediul unei DHPC comune, de către titularii autorizației de punere pe piață, asupra cărora aceștia au convenit.