

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

I enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG har CHMP beaktat PRAC:s rekommendation som antogs den 6 juli 2017.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Bakgrund

Gadolinium innehållande kontrastmedel (GdCA) är komplex av paramagnetisk gadolinium (III) med olika typer av organiska kelatorer. De används för kontrastförstärkning i magnetisk resonanstomografi (MRT) och magnetisk resonansangiografi (MRA). GdCA:er kan särskiljas baserat på sin struktur: linjära (gadodamid, gadopentetsyra, gadobensyra, gadoxetsyra, gadoversetamid) eller makrocycliska (gadoteridol, gadobutrol, gadotersyra) samt den övergripande laddningen av det bildade komplexet (jonisk eller icke-jonisk).

Under ett tidigare hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2010/83/EG som slutfördes år 2010 fastställde kommittén för humanläkemedel (CHMP) att användningen av GdCA:er är förknippad med en risk för nefrogen systemisk fibros (NSF), vilket är ett allvarlig och livshotande syndrom som innebär fibros av huden, lederna och organen i patienter med njursvikt. CHMP fastställde att risken för NSF skiljer sig åt mellan de olika kontrastmedlen med gadolinium, vilket innebär att GdCA:er indelas i tre riskgrupper för NSF (hög risk, medelrisk och låg risk).

Sedan hänskjutningsförfarandet slutfördes har flera studier på djur och i människor publicerats som uppvisar ackumulation av gadolinium efter administrering av GdCA:er i vävnad som lever, njurar, muskler, hud och ben. Dessutom visar nya publikationer att gadolinium även ackumuleras i hjärnan.

Inom ramen för ett PSUSA-förfarande granskade PRAC i januari 2016 all tillgänglig litteratur och data avseende ackumulationen av gadolinium i hjärnan och rekommenderade att påståenden avlägsnades från produktinformationen för alla GdCA:er om att läkemedlen inte har förmågan att passera den intakta blod-hjärnbarriären. Innehavare av godkännande för försäljning ombads även uppdatera säkerhetsuppgifterna i riskhanteringsplanen för dessa läkemedel för att återspegla dessa resultat. Dock ansåg PRAC att kunskapen om ackumulering i hjärnan och dess kliniska konsekvenser behöver undersökas ytterligare inom den lämpliga ramen och begär därför en granskning på EU-nivå.

Den 9 mars 2016 inledde därför Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att bedöma hur ovannämnda farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande gadolinium, samt att utfärda en rekommendation om huruvida gällande godkännanden för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC:n beaktade alla tillgängliga data avseende säkerheten och effekten av läkemedlen innehållande gadodiamid, gadopentetsyra, gadobensyra, gadoxetsyra, gadoteridol, gadobutrol, gadotersyra och gadoversetamid inom ramen för förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Nytta

Nytan med GdCA:er har visats baserat på deras förmåga att förbättra bildkvaliteten för MRT jämfört med ej förbättrad MRT-skanning för att stötta de diagnostiska resultaten av sådana skanningar för detektering av sjukdom, prognos och patienthantering för att uppnå ett specifikt kliniskt resultat. Kontrastförbättringen har visats vara viktig för att visualisera anatomin, fysiologin och funktionen hos

många olika delar av kroppen och organ som en del av en diagnostisk utredning av en rad olika sjukdomar, inklusive cancer, inflammatoriska sjukdomar och degenerativa tillstånd.

De godkända indikationerna för GdCA är allmänna och avser helkroppsskanning/-avbildning, vilket inkluderar organ, med undantag för GdCA:er för målstyrda indikationer avseende specifika fysiokemiska egenskaper som möjliggör förbättringen av specifika delar.

För leveravbildning möjliggör GdCA:er fördröjd fasavbildning. Det finns två faser med MRT-förbättring för leveravbildning med GdCA:er:

- den dynamiska fasen där alla behöriga GdCA:er kan användas för att förbättra leveravbildningen,
- den fördröjda fasen som förlitar sig på det selektiva upptaget av GdCA av fungerande hepatocyter, vilket ger förbättring och visualisering av den normala hepatiska parenkymen samtidigt som det förbättrar avgränsningen och detekteringen av lesioner som cystor och hepatocellulärt carcinom.

Två linjära GdCA:er, gadoxetsyra och gadobensyra, har visats ha en upptagning av hepatocyter och är de enda leverspecifika medel som kan ge både dynamisk och fördröjd fasavbildning. Detta är en kliniskt relevant fördel som möjliggör förbättringen av den dynamiska fasen av leveravbildningen för kraftigt vaskulariserade hepatiska lesioner samt detekteringen av lesioner som endast är synliga i den fördröjda fasen.

Gadoxetsyra har en betydande leverupptagning, administreras i låg dos (0,025 mmol/kg av kroppsvikten) och har en kort tid till den fördröjda fasskanningen (20 minuter). Den har uppvisat klinisk nytta för avbildning av levern. Därmed anses gadoxetsyra ha en ytterligare fördel för patienthantering med en exponering mot gadolinium som minimeras av den låga dosen, det mycket signifikanta hepatiska upptaget och den korta tiden till den fördröjda fasskanningen.

Gadobensyra har även visats vara av klinisk nytta i levern och genomgår hepatiskt upptag, men i mindre mån, kräver en hög dos (0,05 mmol/kg av kroppsvikten) samt den långa tiden till den fördröjda fasavbildningen (40 minuter).

Dessutom är två GdCA-läkemedel, gadopentensyra och gadotersyra, godkända som formler för intraartikulär administrering för magnetisk resonansartrografi och de kan förbättra specifika lesioner. De administreras i låga koncentrationer, cirka 200 gånger lägre än GdCA-läkemedel för intravenös användning, och potentialen för patienter att få stora mängder av upprepade exponeringar är mindre för den magnetiska resonansartografiindikationen än för indikationerna för det intravenösa läkemedlet.

Risker

Icke-kliniska data

Toxicitet av ej kelerat gadolinium

Ej kelerat gadolinium har visats vara toxiskt i icke-kliniska studier, med effekter som cellnekros, fibros och lesioner orsakade av mineralisering. En in vitro-studie i råttneuroner rapporterade gadoliniuminducerad cytotoxicitet via oxidativ skada. Dessutom har toxiciteter observerats med GdCA:er i andra organ, såsom njuren (vilket orsakar NSF) och huden (vilket orsakat hudplack), vilka anses vara relaterade till gadoliniumet som frigörs från kelatet.

Deposition av gadolinium i hjärnan

Det finns för närvarande en kumulativ bevismängd i litteraturen som visar att gadolinium deponeras i hjärnan. Det finns flera publikationer i rättmodeller som uppvisar en T1-viktad signalförbättring i den djupa cerebellära kärnan (DCN: Deep Cerebellar Nuclei) – motsvarigheten till dentatuskärnan (DN:

Dentate Nucleus) i människor – efter att de linjära medlen har administrerats. Förbättring efter gadobenatdimeglumin (Multihance) eller gadopentatdimeglumin (Magnevist) uppträder mer progressivt jämfört med gadodiamid. Ingen sådan förbättring observerades med gadoteratmevlumin (Dotarem).

Ytterligare studier har försökt karaktärisera och kvantifiera depositions mängden av gadolinium i hjärnan. I studier i råttor har rester av Gd återfunnits i råtthjärnan efter upprepad administrering av linjära GdCA:er i minst tre distinkta former – lösliga små molekyler, förmodligen intakt GdCA, lösliga makromolekyler och främst i olöslig form. De hjärnlösliga fraktionerna från djur som ges linjära medel innehöll en mängd makromolekyler. Gadoliniumbundna makromolekyler upptäcktes inte i hjärnan hos djur som getts makrocycliska medel. Den största mängden gadolinium som återfanns i råtthjärnvävnaden var med gadodiamid, följt av gadobenat och gadopentat.

En studie på råttor bekräftade även att dosberoende nivåer av Gd i hjärnan för linjära medel sannolikt var relaterade till den kumulativa dosen istället för en enda stor eller upprepade små doser.

Data från icke-kliniska elektronmikroskopiska (EM) studier av hjärnvävnaden har även uppvisat trådformiga elektrontäta Gd-depositioner i regionerna där T1-överkänslighet har observerats efter doser av gadodiamid.

Icke-klinisk evidens visar även potentialen att gadolinium frigörs av kelatliganden i hjärnan med linjära GdCA:er. Den potentiella frigörelsen från kelatliganden observeras inte med makrocycliska GdCA:er. Gadolinium bundet till makromolekyler förväntas ha en högre relaxivitet och kunna generera en T1-viktad signal vid låga koncentrationer.

De precisa molekylära formerna av det lösliga, makromolekylära Gd är inte kända, men det är sannolikt att makromolekylerna är bundna till en dekelerad Gd^{3+} -jon.

Den ökade potentialen för frigörelse av gadolinium i hjärnan bör förväntas med linjära medel, vilka har lägre kinetisk och termodynamisk stabilitet, och därmed har högre sannolikhet att frigöra gadolinium i vävnaden. Det är rimligt att förutsätta att gadolinium kan dekelera från linjära GdCA:er och bindas till makromolekyler i den mänskliga hjärnan på ett liknande sätt som observerats i råtthjärnor.

Retentionstid för gadolinium i hjärnan

För de linjära medel som utvärderats i icke-kliniska studier har T1-signalstyrkan i DCN visats kvarstå i ett år utan någon minskning av styrkan. Upprepade toxicitetsstudier av gadodiamid visar att den absolut lägsta nivån av gadolinium i hjärnan observerades en vecka efter dosen. Nivåerna förblev låga efter 20 veckor och ingen vidare minskning observerades vid vecka 50, vilket tyder på att retentionen av gadolinium i hjärnan är långvarig utan evidens för minskning i upp till ett år. Närvaron av Gd i hjärnan efter den senaste administreringen av andra linjära medel, gadopentensyra och gadobensyra förblev också på samma nivå efter samma tidsperiod.

Endast en tillfällig ökning av T1-signalstyrkan och gadoliniumkoncentrationen (mätt av ICP-MS¹ och därmed utan att särskilja den molekylära formen av Gd) observerades med makrocycliska medel. En annan studie visade att efter ett år var Gd-nivåerna i hjärnan efter administrering av gadotersyra, ett makrocycliskt medel, mer än 30 gånger lägre jämfört med gadodiamid (linjär).

En annan studie visade att administreringen av de linjära GdCA:erna gadodiamid och gadobensyra i cerebrospinalvätskan (CSF: Cerebral Spinal Fluid) resulterade i en ökning av signalstyrkan i DCN i råttor i upp till fem veckor efter administreringen. Det makrocycliska medlet gadobutrol uppvisade inte överkänslighet efter denna tidsperiod.

¹ ICP-MS: Induktivt kopplad plasmamasspektrometri

Därmed visar data att linjära medel deponeras i hjärnan och kvarhålls och består i upp till ett år eller längre. Det förekommer även data som antyder att makrocycliska agenter deponeras i hjärnan, men endast uppvisar en tillfällig ökning i Gd och snabbt elimineras.

Kliniska uppgifter

Ackumulation i hjärnan

Förbättring av DN och globus pallidus (GP) i oförbättrade skanningar efter tidigare användning av linjära GdCA:er har observerats i flera studier på människor. Ett antal studier visar ett samband mellan antalet exponeringar mot linjära GdCA:er och förändringar i signalstyrkan. Detta förhållande understryker ytterligare tolkningen av MR-studierna som bevis på att ackumulationen av gadolinium har ett kausalt förhållande till exponering av GdCA:er.

T1-signalförbättringen dokumenterades i flera icke-kliniska såväl som kliniska studier, vilket visar att data är konsekvent för mus, råttor och människa, vilket bekräftar robustheten hos resultaten som visar en ökning i signalstyrkan.

Senare MRT-studier har dokumenterat öknings i signalstyrkan i hjärnan kopplade till makrocycliska GdCA:er, vilket tyder på att även dessa medel kan deponera gadolinium i hjärnan. Dock har dessa studier betydande begränsningar (t.ex. kunde vissa studier inte exkludera exponering mot linjärt GdCA före studieperioden) och därmed kan inte ett kausalt förhållande till makrocycliska medel fastställas.

Data i obduktionsvävnadsprover visar att den högsta koncentrationen av gadolinium i hjärnan observerades hos patienter med upprepade exponeringar mot gadodiamid, vilket tyder på att antalet doser som administreras påverkar depositionen av gadolinium. Studien fann även att förändringar i signalstyrkan hade starkt samband med mängden gadolinium som detekterades av ICP-MS.

De långsiktiga kliniska konsekvenserna av sådan retention av gadolinium är för närvarande okända. Även om inga skadliga neurologiska effekter orsakade av en sådan ackumulering av gadolinium har bekräftats är långsiktiga säkerhetsdata begränsade. Skadliga effekter och potentiella interaktioner med sjukdomsförlopp är rimliga med hänsyn till stabilitetsdata, vilket tyder på en dekelering av linjära medel in vivo och den kända toxiciteten av okulerat gadolinium. Baserat på kunskapen om de påverkade hjärnområdenas funktion (inklusive DN och GP) kan dessa effekter inkludera påverkan på den finmotoriska eller kognitiva förmågan, särskilt i personer med pågående neurologiska sjukdomar som kan maskera sådana händelser. Dessa effekter kan vara fördröjda och svårupptäckta.

Dessutom finns farhågor om att deposition av gadolinium kan förvärra befintliga inflammatoriska sjukdomar, då ackumulation i inflammatoriska lesioner har observerats. Detta har diskuterats med kliniska experter under ett tillfälligt expertgruppmöte som bekräftade ett möjligt samband, men detta har ännu inte påvisats. Experterna har även förklarat att det är rimligt att negativa kliniska konsekvenser kan vara kopplade till retention av gadolinium i hjärnan.

Det finns även farhågor om att deposition av gadolinium i vissa vävnader, särskilt ben, kan frigöras vid ett senare skede, till exempel vid benförlust vid åldrande eller graviditet/amning, vilket skulle utsätta patienterna för ytterligare systemisk distribution av gadolinium.

Påverkan på njursvikt

Den främsta utsöndringsvägen för GdCA:er är renal, och förlängda elimineringsstider på grund av svårt nedsatt njurfunktion kan teoretiskt öka risken för ackumulation i hjärnvävnaden.

Tillgängliga data för människor stödjer slutsatsen att medan nedsatt njurfunktion inte nödvändigtvis är ett föreliggande tillstånd för ökning av signalhyperintensitet i hjärnan, innebär nedsatt njurfunktion en ökning av ackumulering i hjärnan och signalhyperintensitet.

Det är även känt att njursvikt ökar den långvariga retentionen av Gd i råttor i enlighet med tendensen hos GdCA:er att frigöra Gd in vivo. Upprepad administrering av gadodiamid i råttor med njursvikt är kopplad till en ökning i T1-hypersignalen i den djupa cerebellära kärnan relativt till kontrollgrupperna med normal njurfunktion.

Därmed kan man dra slutsatsen att njursvikt inte är ett krav för deposition av Gd, men den kan öka mängden Gd som deponeras i hjärnan.

Övriga säkerhetsfrågor

Nefrogen systemisk fibros (NSF)

Frigörandet av gadolinium hos patienter med svår njursvikt kan orsaka nefrogen systemisk fibros (NSF), vilket är ett allvarligt och livshotande syndrom med fibros i huden, lederna och organen. Alla GdCA:er elimineras i någon mån genom njurarna, vilket varierar från 50 procent för gadoxetsyra till 100 procent för de flesta andra föreningarna i denna klass. Elimineringen av GdCA minskar därmed hos patienter med njurinsufficiens. Förlängd elimineringsstid i patienter med njursvikt och frigörandet av gadolinium från GdCA:er är de huvudsakliga faktorerna som bidrar till att NSF uppstår.

Läkemedel som innehåller gadolinium har stratifierats baserat på riskkategori för NSF, och varningar och begränsningar för användandet av läkemedel med högre risk för NSF hos patienter med nedsatt njurfunktion ingår i produktinformationen, inklusive kontraindikationer för läkemedel med högre risk för NSF i patienter med svår njursvikt eller akut njurskada (AKI: Acute Kidney Injury) och övergång till att använda lågriskläkemedel.

Linjära GdCA:er är kopplade till en betydande risk för NSF. De genomförda åtgärderna för att minimera risken verkar vara effektiva baserat på årliga utvärderingar av spontana fallrapporter.

Överkänslighet

Överkänslighet eller anafylaktoida reaktioner med GdCA:er kan visa sig som en rad olika kliniska tecken och symtom. Många av dessa är vanliga men normalt ej allvarliga reaktioner, som utslag, urtikaria och rodnad. Den absoluta förekomsten av överkänsliga reaktioner på GdCA:er är låg och rapporteras som cirka 0,01 procent till 0,001 procent i studierna som undersöker förekomsten av överkänslighetsreaktioner. Större delen av dessa reaktioner är ej allvarliga, men en väldigt liten procent av patienterna upplever allvarliga överkänslighetsreaktioner. Det finns inga starka bevis på en äkta skillnad i förekomsten av överkänslighetsreaktioner eller andra akuta reaktioner kopplade till GdCA:er eller en skillnad i förekomsten av biverkningar med dödlig utgång i denna klass.

Plack kopplad till gadolinium

Plack kopplad till gadolinium med sklerotiska kroppar i histologiska tester har rapporterats med vissa kontrastmedel innehållande gadolinium i patienter som inte annars uppvisar symtom eller tecken på nefrogen systemisk fibros.

Genomförbarhet av kliniska studier

PRAC överväger att utföra potentiella kliniska studier för att fullständigt utreda de allvarliga farhågorna om möjliga neurologiska effekter. Sådana studier anses ha låg genomförbarhet på grund av den heterogena patientpopulationen som genomgår MRT.

Kliniska observationsstudier har begränsningar då metoderna för att mäta skadliga kognitiva eller motorneurologiska effekter inte kan uppfångas med normala metoder, eller mätas regelbundet, och varken är pålitliga eller giltiga.

Kliniska interventionsstudier som jämför de olika läkemedlen skulle anses vara oetiska.

Utformningen av eventuella framtida kliniska studier för att undersöka den långsiktiga säkerheten av GdCA:er hos patienter skulle kräva stora mängder patienter för att ha tillräcklig styrka för att detektera små skadliga effekter på kognitionen (kognitiv svikt) eller fysisk förmåga (finmotorik). Sådana långsiktiga säkerhetsstudier har låg genomförbarhet inom en rimlig tidsperiod.

Riskminimeringsåtgärder

För att minimera risken för att Gd ackumuleras i hjärnan och de möjliga därmed förbundna skadorna i relation till linjära GdCA:er, har PRAC övervägt olika riskminimeringsåtgärder som varningar i produktresuméer, kontraindikationer och andra riskminimeringsåtgärder.

Baserat på tillgängliga data kan ingen specifik patientgrupp som inte skulle uppleva retention av Gd i hjärnan identifieras, då både barn och vuxna förväntas uppvisa ackumulering av Gd i hjärnan. Då PRAC inte kan definiera ett säkert tröskelvärde för exponering mot gadolinium och retention av gadolinium i hjärnan, eller definiera en tidsperiod under vilka potentiella skadliga effekter skulle ha tid att manifestera.

Därmed anser PRAC att en begränsning av användningen av linjära GdCA:er till vissa indikationer eller vissa patientgrupper inte är motiverad och fortfarande skulle innebära att patienterna utsattes för risken för ackumulering av gadolinium i hjärnan. PRAC anser också att riskminimeringsåtgärder som varningar i produktresuméer eller andra kontraindikationer inte skulle begränsa exponeringen för linjära GdCA:er då ingen säker nivå av ackumulering av gadolinium i hjärnan har fastställts.

PRAC överväger även att begränsa antalet doser för patienter och har dragit slutsatsen att praktiska hinder föreligger för att begränsa antalet doser då det inte går att avgöra vilka kontrastmedel som tidigare har getts till patienter, och det skulle inte vara möjligt att säkerställa att antalet doser effektivt begränsas under patientens livstid.

Nytta-riskförhållande

Intravenösa linjära kontrastmedel med gadolinium (GdCA:er)

Med hänsyn till (a) bevisen på att linjära GdCA:er frigör Gd från sina kelerande ligandmolekyler på grund av den låga kinetiska och termodynamiska stabiliteten; (b) den kända toxiciteten av okelerat gadolinium; (c) data som visar förmågan hos linjära GdCA:er att spridas och ackumuleras i hjärnan; (d) faktumet att linjära medel kvarhålls och förblir kvar i upp till ett år eller längre i hjärnan; och (e) depositionen i andra vävnader med tillhörande skada; anser PRAC att det finns rimliga och allvarliga frågor om potentiella neurologiska skador i samband med ackumuleringen av gadolinium i hjärnan. Baserat på de påverkade hjärnområdenas funktion (inklusive DN och GP), kan potentiella neurologiska effekter inkludera påverkan på den finmotoriska eller kognitiva förmågan, särskilt hos patienter med pågående neurologiska sjukdomar som kan maskera sådana händelser.

För att bemöta de allvarliga farhågorna om potentiella neurologiska effekter, övervägde PRAC genomförbarheten av kliniska säkerhetsstudier, både observationella och interventionella, och nådde slutsatsen att dessa inte skulle vara genomförbara inom en rimlig tid.

Då ingen specifik patientgrupp med en mindre risk för ackumulering i hjärnan eller ett säkert tröskelvärde för retention i hjärnan kan identifieras, ansågs begränsningen av användningen av linjära GdCA:er för vissa tillstånd eller i vissa patientgrupper olämplig. Begränsningen av antalet doser som administreras under patientens livstid innebär också praktiska svårigheter och skulle därmed inte vara effektiv.

Med hänsyn till de allvarliga farhågorna om potentiella neurologiska skador, deposition i annan vävnad och dess potentiella risker samt de redan identifierade riskerna i samband med användningen av linjära GdCA:er (inklusive den betydande risken för NSF och plack kopplade till gadolinium) anser därför PRAC att nyttan med MR-bildförbättring inte väger upp de kända och potentiella riskerna med dessa läkemedel.

PRAC beaktade även de två linjära GdCA:er, gadoxetsyra och gadobensyra i leveravbildning. Dessa läkemedel tas upp av hepatocyter och kan utöver den dynamiska avbildningsfasen ge fördröjd fasavbildning för kraftigt vaskulariserade hepatiska lesioner och detektera lesioner som endast är synliga i den fördröjda fasen.

För gadobensyra fastställer de tillgängliga studierna ingen skillnad i relaxivitet, bildkvalitet och tekniska resultat. Gadobensyra genomgår hepatiskt upptag. Med hänsyn till omfattningen av den hepatiska upptagningen krävs dock en hög dos (0,05 mmol/kg kroppsvikt) och en lång tid tills starten av den fördröjda fasavbildningen (40 min), anser PRAC att nyttan med läkemedel med gadobensyra i alla de godkända indikationerna, inklusive leveravbildning, inte är större än de potentiella och identifierade riskerna i samband med användningen av detta läkemedel.

För linjära medel har gadoxetsyra visat klinisk nytta för leveravbildning, med hänsyn till dess betydande leverupptagning, låga dos (0,025 mmol/kg kroppsvikt) och den korta tiden till starten av den fördröjda fasavbildningen (20 min), anser PRAC att den har ytterligare nytta för patienthantering där exponeringen mot gadolinium minimeras av den låga dosen och den korta tiden till den fördröjda fasen. Därför är nyttan med gadoxetsyra större än riskerna.

Makrocycliska GdCA:er

Makrocycliska GdCA:er har en mycket låg potential för retention av gadolinium i vävnad, är mycket stabil och har en låg risk för dekelering. Medan ackumuleringen i fråga om T1w-signalstyrka ökar och gadolinium uppmätt i hjärnan (sannolikt i form av intakta GdCA-molekyler) har observerats på kort sikt med dessa medel, har långvarig beständighet i hjärnan inte observerats. För dessa läkemedel anser PRAC att risken kan hanteras genom att begränsa användningen av den lägsta dosen som ger tillräcklig förbättring för diagnos, och genom lämpliga varningar i produktinformationen för att minimera risken för potentiell ackumulering av gadolinium i hjärnan och andra organ eller vävnad.

Dessutom är makrocycliska medel kopplade till en låg risk för NSF.

Med ovanstående i åtanke anser PRAC att nyttan med makrocycliska medel är större än riskerna.

Intraartikulära GdCA-läkemedel

Intraartikulära läkemedel med gadopentetsyra och gadotersyra administreras i väldigt små doser och utgör en liten risk för ackumulering i vävnad. Dessutom är upprepade användningar av dessa läkemedel högst osannolika. Därmed anser PRAC att nyttan med dessa läkemedel är större än riskerna.

Förnyad prövning

Efter att PRAC:s rekommendation antagits vid PRAC:s möte i mars 2017 opponerade sig två innehavare av godkännande för försäljning (Bracco och GE Healthcare) mot PRAC:s ursprungliga rekommendation.

PRAC bekräftade att man hade beaktat samtliga data som lämnats in av innehavarna av godkännandet för försäljning i samband med det ursprungliga hänskjutningsförfarandet. Trots detta, och mot bakgrund av de ingående skälen från innehavarna av godkännandet för försäljning, gjorde PRAC en ny bedömning av de tillgängliga uppgifterna i samband med den förnyade prövningen.

PRAC:s slutsatser om skäl för förnyad prövning

PRAC beaktade de ingående skälen som inlämnats av innehavarna av godkännande för försäljning som en del av den förnyade prövningen och de vetenskapliga uppgifterna som låg till grund för dessa skäl.

Akkumulation av Gd i hjärnan

Avseende påståendet att praktiskt taget inget Gd frigörs från gadodiamid i kroppen, anmärkte PRAC att vid 37 °C i humanserum dissocieras Gd snabbt från sin kelator in vitro (Frenzel et al. 2008). PRAC anser det högst osannolikt att frigörelsen av Gd från gadodiamid är långsammare in vivo än in vitro. Högre stabilitet in vivo än in vitro skulle kräva att stabiliserande medel förekommer in vivo, men inga slutliga bevis som bekräftar stabiliteten av Gd-komplex i kroppen har tillhandahållits av innehavarna av godkännande för försäljning.

Många preparat som specifikt använder linjära Gd-baserade kontrastmedel innehållande ett överskott av fria kelatorer för att snabbt fånga upp frigjort Gd. Detta indikerar tydligt att potentiell dekelering i kroppen är ett känt fenomen. Spontan frigörelse av Gd från dess kelator, konkurrens mellan Gd och andra metaller (t.ex. i metalrika delar av hjärnan), och konkurrens mellan kelatorn med andra kelatorer (t.ex. makromolekyler) kan uppstå i kroppen. Särskilt zink, koppar och järn (Frenzel et al., 2008) beskrivs som konkurrerande metaller som kan frigöra Gd; glykosaminoglykaner som heparin kan binda Gd och därmed avlägsna det från dess farmakologiska kelator. Dessa effekter kan upprepas in vitro och kommer vidare att försämra stabiliteten av GdCA-komplex in vivo.

Avseende giltigheten av en ex-vivo-distributionsstudie av Frenzel et al (2017), erkänner PRAC att studien inte bidrar till att bättre förstå exakt i vilken form Gd-baserade kontrastmedel lagras i kroppen. Dock anser PRAC att studien, i enlighet med andra studier, bekräftar att linjära kelatorer orsakar en större mängd lagrat Gd och att det därmed finns en skillnad mellan linjära och makrocycliska kelatorer avseende bindning till olösliga makromolekyler. Därmed blir den relativt svaga bindningen av linjära kelatorer till Gd uppenbar i olika experiment (inklusive Port et al 2009, Sieber et al 2008), och detta gör det osannolikt att komplexet är helt stabilt in vivo.

Avseende innehavarna av godkännande för försäljnings påstående att linjära GdCA:er inte orsakar en tydligare retention av Gd och inte har långsammare frigörelse från hjärnvävnad jämfört med makrocycliska GdCA:er, anser PRAC att studien utförd av McDonald et al. (2017), bekräftar T1-hyperintensitet i råttors dentatuskärna en vecka efter administreringen av makrocycliska medel (Gadovist och Prohance) har flera brister:

- Endast en liten signal detekterades i hjärnregionen som McDonald et al. förutsatte var dentatuskärnan (DN: Dentate Nucleus), men denna tilldelning är inte övertygande med hänsyn till de uppvisade figurerna.

- Formen och storleken på T1-signalerna skiljer sig tydligt från signalformen som rapporterades i två andra nya publikationer, (Jost et al., 2016 och Robert et al., 2015) och det är inte helt klart om regionen som den förstärkta signalen motsvarar är DN eller en annan region i hjärnan.
- Retention av Gd studerades något tidigt (en vecka) efter behandlingens slut, vilket innebär att detekterad Gd inte nödvändigtvis representerar den långvariga lagringsformen. Smith et al. 2017 beskriver att lagrad Gd fortsätter att minska efter en vecka så att en uppenbart tillfälligt lagrad pool existerar, vilket skiljer sig åt från materialet som hålls kvar på lång sikt.
- De något höga och särskilt kraftigt varierande Gd-vävnadsnivåerna i kontroldjur med saltlösning. Alla djuren bör ha fått vatten från samma källa.
- Dessutom detekterades täta depositioner i olika vävnader efter administreringen av GdCA av transmissionselektronmikroskopi (TEM), vilka anses vara Gd-depositioner. Det är inte helt tydligt hur tillförlitlig metoden för att kvantifiera Gd i vävnaden var.
- Höga Gd-nivåer med hög interindividuell variabilitet detekterades hos kontroldjuren som gavs saltlösning. Författarna kunde ge någon bra förklaring till detta. Det bör noteras att McDonald et al. (2017) rapporterade väldigt lite deposition av Gd. Dock beskriver de TEM-resultatet av de elektrontäta massorna i vävnaden hos djur behandlade med ProHance, vilka först förutsattes vara Gd-depositioner då de uppenbarligen såg ut att vara sådana. Dock uppvisade inte ytterligare analys Gd i dem, så en låg Gd-nivå i vävnaden förutsattes, och det ifrågasattes inte vad dessa täta strukturer annars skulle kunna vara. Dessutom var standardavvikelsen av Gd-nivån i hjärnan särskilt hög för Gadovist. Dessa observationer innebär att det är möjligt att metoden som används för att avgöra Gd-nivåerna är otillförlitlig under vissa omständigheter.

Med dessa osäkerheter går det inte att dra några slutsatser om annorlunda eller liknande beteenden hos kontrastmedlen som studerades av McDonald et al.

PRAC noterade även att höga doser av GdCA testades (20 x 2,5 mmol) av McDonald et al., och att studiens varaktighet var relativt kort. T.ex. var de totala doserna som testades i Frenzel et al 2017 hälften av dem som användes av McDonald et al (10 x 2,5 mmol), medan tidsperioden för det sista vävnadsprovet i Frenzel et al 2017 var 24 dagar istället för 7 dagar i McDonald 2017.

Därmed anser PRAC att McDonalds studie inte ändrade deras tidigare slutsatser och noterade att denna åsikt även stöddes av den tillfälliga expertgruppen som sammankallades den 19 juni.

Dessutom detekterades låga koncentrationer av linjära gadoliniummedel samt makrocycliska medel i icke-kliniska och kliniska studier via masspektrometri. I icke-kliniska studier (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; opublicerade studier av innehavare av godkännande för försäljning) låg nivåerna i regel runt tio gånger högre än med linjära medel.

Data från kliniska obduktionsstudier är heterogena och det är därmed svårt att jämföra nivåerna. Dock bör dessa data beaktas i sammanhanget för de icke-kliniska studierna som visar högre nivåer av gadolinium i hjärnvävnaden efter exponering mot linjära GdCA:er jämfört med exponering mot makrocycliska GdCA:er. Icke-klinisk evidens visar även på potentialen att gadolinium frigörs av kelatliganden i hjärnan med linjära GdCA:er, men inte med makrocycliska GdCA:er (Frenzel et al. 2017).

Baserat på den nuvarande kunskapen om deposition av gadolinium i hjärnan, har linjära föreningar detekterats i hjärnan i större omfattning än med makrocycliska komponenter och de verkar lagras i en form som inte kan elimineras tidigt. De linjära föreningarna är därmed särskilt beständiga i hjärnan. De kliniska resultaten (t.ex. Radbruch et al.) som visar att makrocycliska medel inte orsakar T1-hyperintensitet har återskapats av andra grupper och kan därmed anses vara bevisade.

Sammanfattningsvis anser PRAC att det inte finns några nya argument som övertygande utmanar de tidigare åsikterna avseende deklaring av Gd och därmed varför den låga stabiliteten hos linjära GdCA-komplex har en stor roll i dess vävnadsdeposition.

Toxiciteten av ackumulation av Gd i hjärnan

Toxiciteten hos GdCA:er har huvudsakligen tillskrivits dissociationen av Gd från de kelerade komplexen. Denna dissociation förmodas vara relaterad till skillnaderna i stabiliteten hos komplex bland de olika typerna av GdCA:er (Spencer et al. 1997). Lantanidjonen som gadolinium kan bindas till Ca²⁺-bindande enzymer och störa kalciumkanaler på grund av konkurrensen med Ca²⁺ i cellulära och biokemiska processer, vilket kan ha skadliga biologiska effekter (Sherry et al 2009).

Avseende icke-kliniska studier har okulerat gadolinium i form av gadoliniumklorid visats vara toxiskt med effekter såsom cellnekros, fibros och lesioner relaterade till mineraldeposition (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), och i in vitro-studier i råttneuroner rapporterades gadoliniuminducerad cytotoxicitet via oxidativ skada (Xia et al. 2011).

Med hänsyn till tillgängliga observationsdata som hittills inte har kunnat bekräfta någon risk i samband med ackumulation i hjärnan, anser PRAC att

- betydelsen av studien av Welk et al. (2016) är begränsad och att det inte går att dra slutsatsen att dessa resultat inte indikerar en association mellan exponering mot GdCA:er och förtida utveckling av Parkinsons sjukdom. Dock visar detta komplexiteten och svårigheterna i samband med målet att analysera potentiella neurologiska effekter.
- Studieresultaten från studien Mayo Clinic Study of Ageings (MCSA) (McDonald et al. 2017, manuskript förbereds) begränsas av de små provstorlekarna, den relativt korta uppföljningen avseende potentiella långvariga effekter, brist på diskussion av sensitiveten i de tilltänkta slutpunkterna avseende detekteringen av potentiella skadliga effekter, en brist på ingående information om de statistiska metoderna och deras robusthet och att de är för begränsade för att försäkra säkerheten med att använda GdCA:er.

Med hänsyn till det ovanstående och påståendet om brist på klinisk evidens på neurotoxicitet på grund av deponerat gadolinium, anser PRAC att även om de kliniska konsekvenserna av retention av gadolinium i hjärnan för närvarande är okända eller oklara, kan saknad eller begränsad information från fallrapporter inte tas som bevis på att sådan toxicitet inte uppstår.

Regionerna i hjärnan med störst potential för hjärnackumulation är dentatuskärnan och globus pallidus. Dessa områden styr viljestyrda och icke-viljestyrda rörelser. Negativa händelser kan potentiellt inkludera händelser som ataxi, tremor och andra rörelsestörningar. Biverkningar kan vara fördröjda och svårupptäckta, inklusive effekter på finmotoriken eller kognitiv nedsättning, särskilt hos personer med pågående neurologiska sjukdomar.

Organspecifika indikationer för Omniscan

Avseende påståendet om hjärtindikationen för Omniscan vill PRAC belysa att det huvudsakliga målet med kardiell perfusionsavbildning är att detektera hjärtischemi hos patienter med misstänkt kranskärlssjukdom eller kardiomyopati. Perfusionsavbildning i MRT utförs vanligen både i viloläge och vid farmakologisk påfrestning (till exempel adenosin eller dipyridamol), och använder en dynamisk avbildningsteknik där signalstyrkan i hjärtmuskeln utvärderas medan kontrastbolusen passerar. MRT av hjärtat inkluderar perfusion och fördröjd bildförbättring ger relevant information i fråga om viabel vävnad i olika kardiovaskulära sjukdomar som krävs för att diagnostisera och hantera sådana sjukdomar.

Avseende påståendet att gadiodiamid (Omniscan) har en unik indikation i hjärtperfusionsavbildning anser PRAC att helkropp-MRT omfattar avbildning av hjärtat, inklusive hjärtperfusionsavbildning.

Dessa slutsatser överensstämmer med yttrandet från experterna vid det tillfälliga expertmötet, d.v.s. att linjära och makrocycliska medel är utbytbara för hjärtavbildning och att det inte finns någon fastställd eller uppfattad skillnad i deras kliniska nytta.

Populationspecifik indikation för Multihance

Avseende användningen av Multihance i den pediatrika populationen, noterades det att medan hepatocellulärt carcinom samt metastatiska lesioner är vanliga i den vuxna populationen är leversjukdomar i barn snarare diffusa än fokala och tumörer är sällsynta. Baserat på tillgängliga data har PRAC kommit fram till att Multihance kan fortsätta att användas i pediatrika patienter för fördröjd fasavbildning av levern.

Högre relaxivitet med Multihance

Avseende påståendet om att Multihances högre relaxivitet ger bättre bildförbättring och diagnostiska resultat än andra GdCA:er, noterades det att högre relaxivitet som resulterar i en starkare signal och klarare bild inte automatiskt innebär en skillnad i diagnostiska resultat. Därmed måste en slutsats om betydande och kliniskt relevanta skillnader i diagnostiska resultat mellan två GdCA:er stödjas av robust evidens från kliniska studier, inklusive bevis om bättre kliniska resultat och patienthantering, vilket för närvarande saknas). Ingen effekt på diagnostiskt tänkande och patienthantering har bevisats.

PRAC beaktade resultaten av två intraindividella korsjämförelser på 0,1 mmol/kg kroppsvikt med Multihance kontra 0,1 mmol/kg kroppsvikt för två aktiva jämförelseläkemedel (gadopentatdimeglumin och gadiodiamid) hos patienter med kända eller misstänkta hjärn- eller ryggradssjukdomar som genomgår MRT av det centrala nervsystemet (CNS) (MH-109, MH-130) och kom fram till att studierna använde en blind jämförelse av MRT-bilder från två GdCA:er sida vid sida och har gett resultat som gynnar Multihance baserat på bildernas klarare utseende, men återspeglar ingen skillnad i den tillgängliga diagnostiska informationen eller påverkan på diagnostiskt tänkande, patienthantering eller kliniska resultat. Särskilt noterades det att ingen påverkan på patienthanteringen påvisades direkt av studieresultaten.

Avseende att produktresuméerna för makrocycliska GdCA:er (Dotarem, Prohance och Gadovist) rekommenderar en högre dos för CNS-avbildning för att förbättra visualiseringen och angiografi, men inte helkroppsavbildning, anser dessutom PRAC att kliniskt relevanta skillnader i de diagnostiska resultaten mellan Multihance och makrocycliska medel måste stödjas av robust evidens från jämförbara kliniska studier istället för en jämförelse av godkända produktresuméer, som kan ha begränsningar.

Avseende påståendet att Multihance är förenat med en lägre risk för kardiovaskulära biverkningar anser PRAC att icke-kliniska data samt tillgängliga kliniska data inte indikerar någon skillnad i kardiovaskulär risk (inklusive QT-förlängning) i de fördröjda fasleveravbildningsmedlen.

Överkänslighet

Avseende en potentiell skillnad i frekvensen av överkänslighetsreaktioner, påpekade PRAC att dessa är kända ovanliga biverkningar för alla GdCA:er. Trots global användning är allvarliga biverkningar sällsynta. Urtikaria är den vanligaste biverkningen. Dödsfall är ytterst sällsynta. Även hos patienter med en historia av läkemedelsallergi där risken för biverkning kan vara förhöjd är risken fortfarande mycket låg. Pricktester kan underlätta identifieringen av en alternativ GdCA. Förbehandling med antihistaminer och kortikosteroider kan också användas. Som regel kan allmänna, lämpliga läkemedel,

utrustning och personal med erfarenhet av hantering av överkänslighetsreaktioner förväntas i alla radiologiska kliniker.

Avseende de påstådda skillnaderna mellan överkänslighetsreaktioner med Omniscan kontra andra GdCA:er baserat på metaanalys av tillgängliga epidemiologiska data, anser PRAC att dessa skillnader är för subtila för att påverka nytta-riskförhållandet samt att extremt stora kliniska prövningar kan vara nödvändiga för att bekräfta en statistisk skillnad i förekomsten av överkänslighetsreaktioner. Experterna på det tillfälliga expertmötet delar dessa åsikter.

NSF

Avseende risken för NSF anser PRAC även om man förlitade sig på den tidigare bedömningen och klassificeringen av risken för NSF i GdCA-läkemedel att risken för NSF bidrar till säkerhetsprofilen för GdCA:er och tas i beaktande för att dra slutsatser om hela säkerhetsprofilen för dessa läkemedel och deras påverkan på nytta-riskförhållandet.

Nationell bedömning

Avseende hänvisningen till den tidigare bedömningen på nationell nivå (typ II-ändring för att utöka indikationen av Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038) bör det noteras att bedömningen av ansökan om ändring hade en annan omfattning än hänskjutningsförfarandet i artikel 31, och att dessa två förfaranden därmed baseras på olika datauppsättningar och att olika resultat därmed kan motiveras. Då ändringen dessutom fastställdes parallellt med PRAC:s granskning, uppfattades bedömningarna vara utan påverkan av resultaten av den pågående EU-granskningen.

Kliniska studier

PRAC vidhåller sin åsikt att det inte är möjligt att utföra kliniska studier för att fullständigt bemöta den potentiella risken i samband med ackumulation av Gd i hjärnan inom en rimlig tidsperiod. Om sådana studier ändå skulle utföras skulle patienterna bära riskerna så länge pågående forskning inte är slutförd.

Riskminimeringsåtgärder

Innehavarna av godkännande för försäljning hade flera förslag på riskminimeringsåtgärder avseende ackumulationen och retentionen av GdCA i hjärnan i patienter som utsatts för dessa medel som en del av diagnostiska förfaranden:

- Uppdatera produktresumén för att göra läkare medvetna om ackumulationen i hjärnan och minska exponering samt kommunicera om en sådan uppdatering;
- Komplettera informationen i produktresumén med evidensbaserade utbildningsprogram;
- Utöka doseringen till lägre doser i specifika tillämpningar och kliniska miljöer där tekniska framsteg har visat att detta är lämpligt.

PRAC noterade att ackumulationen i hjärnan är en inneboende egenskap för intravenösa linjära GdCA:er och information om ackumulation i hjärnan i produktresumén därmed inte kommer att leda till en minskning av potentiella risker i samband med ackumulationen. Inte heller skulle utbildningsmaterial som bemöter detta problem uppnå detta.

Dessutom anser PRAC att det inte är möjligt att begränsa användningen av intravenösa linjära GdCA:er för vissa indikationer eller vissa patientgrupper eftersom

- ingen specifik patientgrupp med mindre risk för ackumulation i hjärnan för närvarande kan identifieras. Därmed kan den potentiella risken för ackumulation och retention i kroppsvävnad inte minimeras genom rekommendationer om kontraindikationer för användning i särskilda grupper (t.ex. barn, gravida, personer med njursvikt, andra grupper) eller genom att undvika att använda dem för särskilda skanningar eller kliniska miljöer, inklusive upprepad användning, eller genom att begränsa upprepad exponering till vissa medel eller produktklasser. PRAC noterade också att en specifik patientgrupp (njursvikt och patienter i den perioperativa fasen av levertransplantation) däremot kunde identifieras för NSF, och att undvika användning i dessa populationer verkar ha minimerat risken för NSF.
- Det praktiska genomförandet av dessa åtgärder kan inte heller anses vara genomförbara i en klinisk miljö. Det finns praktiska förhinder i det kliniska dagliga livet för att genomföra en effektiv begränsning av antalet doser som administreras under patientens livstid. Att begränsa antalet doser kan vara omöjligt i en klinisk miljö då upprepad exponering för GdCA:er inte kan ha registrerats tillräckligt avseende typen av GdCA som används. Dessutom kan frekvensen och tiden för tillämpningarna inte vara fullständigt registrerade i radiologens patientfil och/eller vara tillgängliga för framtida radiologer eller allmänläkare då patienten kan ha bytt radiolog/allmänläkare flera gånger på grund av flytt eller andra skäl.
- Begränsningen av användningen av linjära GdCA:er kommer att göra patienter i den kvarvarande populationen utsatta för risken för skada utan något känt säkert tröskelvärde för retentionen i hjärnan och annan kroppsvävnad av dekelerat gadolinium. Dessutom är det inte möjligt att definiera en tidsperiod under vilka inga biverkningar skulle hinna uppträda.

Med hänsyn till evidensen om ackumulation av Gd i hjärnan och möjliga skadliga effekter samt ackumuleringen av Gd i annan vävnad och identifierade relaterade risker, och med hänsyn till att mindre restriktiva riskminimeringsåtgärder inte är genomförbara eller otillräckliga för att få ner risken för ackumulation av gadolinium i hjärnan och annan vävnad till acceptabel nivå, anser PRAC att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av intravenösa linjära GdCA:er är den lämpligaste åtgärden för att begränsa riskerna med dessa läkemedel.

Expertrådgivning

PRAC anser att ett andra tillfälligt expertmöte är motiverat för att bemöta vissa av aspekterna som utgör en del av de ingående skälen som inlämnats av Bracco och GE Healthcare.

Generellt har experterna uttryckt olika åsikter om riskminimeringsåtgärderna.

En expertgrupp (inklusive patientrepresentanten) stödjer PRAC:s rekommendation (d.v.s. tillfälligt upphävande av linjära medel utöver Primovist och intraartikulärt Magnevist) och dess motivering, med undantag för det tillfälliga upphävandet av Multihance för leveravbildning i avsaknad av makrocycliska medel för denna indikation samt bristen på Primovist i en medlemsstat. Det påpekades att det för närvarande finns få, om några, farhågor bland experter specifikt om användningen av makrocycliska medel i klinisk praxis, och de nuvarande säkerhetsfrågorna om alla GdCA:er som uppstår till följd av den kliniska användningen av linjära GdCA:er.

En annan expertgrupp stödjer åsikten att makrocycliska medel är stabilare och att föredra som första kontrastmedel. Dock stödjer de inte det tillfälliga upphävandet av linjära medel, som kan föredras av vissa radiologer på grund av deras tekniska egenskaper under vissa omständigheter (t.ex. bröst- eller hjärnavbildning), särskilt under omständigheter som inte kräver återkommande avbildningar eller som

kan användas som "andra linjens" medel. Enligt denna åsikt är det även viktigt att komplettera denna strategi med bättre information till vårdpersonal, i synnerhet läkare som begär utbildning, eller om valet av kontrastmedel för olika förhållanden och indikationer, då detta ökar den allmänna medvetenheten om nytta-riskanalysen.

Det fanns också en mellanliggande ståndpunkt inom expertgruppen med åsikten att linjära medel inte tillfälligt bör upphävas, men att makrocycliska medel bör användas som första kontrastmedel (med undantag för levern) om inte innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahåller relevanta prövningsdata som tydligt visar bättre patienthanteringsresultat med användning av deras linjära medel jämfört med makrocycliska medel.

För alla Gd-kontrastmedel angav experterna att de allmänna "så låg som rimligen möjligt"-principerna (ALARA: As Low As Reasonably Achievable) bör användas och att exponeringen mot alla GdCA:er bör minimeras, antingen genom att minska dosen eller genom att om möjligt använda alternativa diagnostiska metoder.

De ingående slutsatserna från mötet finns i bilaga 11 i PRAC:s utredningsprotokoll.

Totalt nytta-riskförhållande

Linjära GdCA-läkemedel

Med hänsyn till evidensen om ackumulation av GdCA:er i hjärnan, det faktum att linjära föreningar har detekterats i hjärnan i högre halter än makrocycliska föreningar och att de förblir i hjärnan längre, toxiciteten som Gd har uppvisat i icke-kliniska studier, de allvarliga bekymren kring potentiell neurologisk skada, deposition i annan vävnad och dess potentiella risker, de identifierade riskerna i samband med användningen av linjära GdCA:er (inklusive risken för NSF och plack kopplade till gadolinium) samt med hänsyn till dessa medels övergripande säkerhetsprofil, vidhöll PRAC sin slutsats att nyttan med MR-bildförbättring med intravenösa linjära medel inte är större än dessa läkemedels kända och potentiella risker.

PRAC beaktade även de två linjära GdCA:erna, gadoxetsyra (Primovist) och gadobensyra (Multihance). Dessa läkemedel genomgår hepatiskt upptag och har därmed en klinisk roll i avbildningen av dåligt vaskuliserade hepatiska lesioner, särskilt i den fördröjda fasavbildningen, som inte kan studeras tillräckligt med medel utan hepatiskt upptag och därmed tillåta tidig diagnos av potentiellt livshotande sjukdomar. Därmed ansåg PRAC att nyttan med gadobensyra och gadoxetsyra är större än riskerna i fördröjd fasavbildning i levern. Dock anser PRAC att den kliniska nyttan jämfört med riskerna i samband med ackumulationen av gadolinium är begränsad till fördröjd fasavbildning i levern, och PRAC rekommenderar därmed att indikationen av gadobensyra begränsas till endast denna användning. PRAC noterade att gadoxetsyra endast är indikerat för leveravbildning.

Makrocycliska GdCA:er

Med hänsyn till den väldigt låga potentialen för retention av gadolinium i vävnader, deras stabilitet och den låga risken för dekelering, vidhåller PRAC sin rekommendation att nyttan med makrocycliska medel är större än riskerna. PRAC rekommenderar att deras användning begränsas till den lägsta dosen som ger tillräcklig förbättring för diagnostiska syften samt genom lämpliga varningar i produktinformationen för att minimera potentialen för ackumulation av gadolinium i hjärnan, andra organ och vävnader.

Intraartikulära GdCA-läkemedel

PRAC vidhåller även sin slutsats att nyttan med den intraartikulära presentationen av linjärt GdCA Magnevist är större än dess risker (förutsatt att ändringar görs i produktinformationen) då de administreras i väldigt låga doser och utgör en låg risk för vävnadsackumulering.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande

- Data om stabilitet, samt i in vitro- och icke-kliniska studier, visar att linjära kontrastmedel med gadolinium (GdCA: Gadolinium-containing Contrast Agent) frigör gadolinium från ligandmolekylerna i högre grad än makrocycliska medel.
- Gadolinium har mätts i hjärnan, både indirekt genom studier som visar ökning i signalstyrka och direkt genom studier som mäter gadoliniumkoncentrationer med masspektromi, inklusive metoder som möjliggör lokalisering i hjärnan (LA-ICP-MS) och separation av Gd-typer (GPC-MS).
- Baserat på icke-kliniska data har både linjära och makrocycliska medel förmågan att distribueras till hjärnan. Dock hålls linjära medel kvar och förblir i upp till ett år eller längre. Makrocycliska medel visar endast en övergående ökning av Gd i hjärnan och elimineras tidigt.
- Även om inga skadliga neurologiska effekter, såsom kognitiva störningar eller rörelsestörningar, orsakade av en sådan ackumulering av gadolinium har bekräftats är långsiktiga säkerhetsdata begränsade. Skadliga effekter och potentiella interaktioner med sjukdomsförlopp är rimliga med hänsyn till data som stödjer dekelering av linjära medel in vivo och den kända toxiciteten av okulerat gadolinium. Toxicitet har observerats i annan vävnad där det ackumuleras (inklusive NSF, hudplack) och i icke-kliniska data.
- Ackumulation av gadolinium har även rapporterats i en rad andra vävnader, inklusive levern, njurarna, musklerna, huden och ben i icke-kliniska och kliniska studier. Evidensen tyder starkt på ett samband mellan potentialen för frigöring av gadolinium från liganden och omfattningen av retentionen i vävnader och organ.
- Linjära GdCA:er är kopplade till en betydande risk för NSF, även om de befintliga riskminimeringsåtgärderna verkar vara effektiva baserat på spontana biverkningsrapporter.
- Utöver NSF finns det även bevis på att andra skadliga effekter är kopplade till exponering för linjära GdCA:er, i synnerhet hudplack kopplad till gadolinium.
- Kliniska studier, både observationella och interventionella, för att helt bemöta de allvarliga farhågorna om potentiella neurologiska effekter anses inte vara genomförbara inom en rimlig tidsperiod. Detta beror på de många potentiella intressanta resultaten, kravet på långsiktig uppföljning och heterogeniteten hos patientpopulationen som genomgår MRT.
- PRAC beaktade möjligheter till riskminimeringsåtgärder. Då ingen specifik patientgrupp med en mindre risk för ackumulation i hjärnan eller ett säkert tröskelvärde för retention i hjärnan kan identifieras, ansågs dock begränsningen av användningen av linjära GdCA:er för vissa tillstånd eller i vissa patientgrupper olämplig. PRAC ansåg även att det fanns praktiska hinder att effektiv begränsning av antalet doser som administreras under patientens livstid.
- PRAC ansåg att risken i samband med linjära intravenösa GdCA:erna gadobensyra (i alla indikationer förutom leveravbildning), gadodiamid, gadopentetsyra och gadoversetamid, med hänsyn till den kompletta säkerhetsprofilen, inklusive den ytterligare potentiella risken för skada från ackumulation i hjärnan och andra vävnader, är större än nyttan.
- PRAC tog hänsyn till att de linjära intravenösa medlen Multihance (gadobensyra) och Primovist (gadoxetsyra) genomgår hepatiskt upptag och därmed har en klinisk roll i avbildningen av dåligt vaskuliserade hepatiska lesioner, särskilt i den fördröjda fasavbildningen, som inte kan studeras tillräckligt med medel utan hepatiskt upptag och därmed möjliggöra tidig diagnos av potentiellt

livshotande sjukdomar. Därmed ansåg PRAC att nyttan med gadobensyra och gadoxetsyra är större än riskerna i samband med dessa läkemedel för leveravbildning.

- I relation till Magnevist (gadopentetsyra) för intraartikulär injektion och med hänsyn till den låga dosen, den begränsade potentialen för upprepad exponering för patienterna och avsaknaden av evidens för hjärnackumulation, anser PRAC att nyttan med detta läkemedel är större än riskerna.

Med hänsyn till ovanstående anser PRAC följande:

Nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller intravenöst gadobutrol, gadotersyra, gadoteridol, gadoxetsyra, intravenös gadobensyra indikerat för leveravbildning, intraartikulär gadotersyra och intraartikulär gadopentetsyra är gynnsamt förutsatt att ändringar görs i produktinformationen:

- ändring av villkoren för godkännande för försäljning för det intraartikulära linjära medlet gadopentetsyra (Magnevist) och de intravenösa linjära medlen gadoxetsyra (Primovist) och gadobensyra (Multihance) med ändringar i avsnitt 4.1, 4.2, 4.4 och 5.2 i produktresuméerna, inklusive avlägsnandet av indikationer,
- ändring av villkoren för godkännande för försäljning för de makrocycliska medlen (Prohance, gadobutrol (Gadovist), gadotersyra (Dotarem och Artirem) med ändringar i avsnitt 4.1 och 4.2 i produktresuméerna.

Nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller intravenös gadobensyra (i alla andra indikationer utöver leveravbildning), gadodiamid, gadopentetsyra (IV-presentation) och gadoversetamid är inte längre gynnsamt och dessa godkännanden för försäljning bör tillfälligt upphävas.

För att upphävandet ska upphöra rekommenderar PRAC att innehavarna av godkännande för försäljning bör tillhandahålla bevis:

- för kliniskt viktig nytta som för närvarande inte är fastställd i en identifierad population eller indikation och som är större än riskerna i samband med läkemedlen.
- eller att läkemedlet (potentiellt modifierat eller inte) inte genomgår betydande dekelering och inte leder till retention av gadolinium i vävnad, inklusive hjärnan hos människor.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation

CHMP beaktade PRAC:s rekommendation och anser att följande förtydliganden av PRAC:s skäl och rekommendation är nödvändiga:

Avseende påståendet om tidig elimination av makrocycliska medel: "makrocycliska medel visar endast en övergående ökning av Gd i hjärnan och elimineras tidigt" anser CHMP att det räcker att återspegla observationen att mätningarna av gadolinium i hjärnan under längre tid uppvisade skillnader mellan linjära och makrocycliska medel avseende ackumulering över tid. Därför behålls inte detta påstående.

Kommittén för humanläkemedel beaktade även påståendet om den potentiella skadan i samband med ackumuleringen av gadolinium i hjärnan. "även om inga neurologiska biverkningar, såsom kognitiva störningar eller rörelsestörningar, orsakade av en sådan ackumulering av gadolinium har bekräftats är långsiktiga säkerhetsdata begränsade. Skadliga effekter och potentiella interaktioner med sjukdomsförlopp är rimliga med hänsyn data som stöttar dekelering av linjära medel in vivo och den kända toxiciteten av okulerat gadolinium baserat på icke-kliniska data". Med hänsyn till den omfattande exponeringen och avsaknaden av kliniska eller icke-kliniska skadliga resultat av ackumulering av gadolinium i hjärnan, anser CHMP att sådana skadliga effekter och potentiell interaktion med sjukdomsförlopp är "möjliga" snarare än "rimliga" då det senare antyder en större potential för skada, av denna anledning har också "dock" också avlägsnats.

Skälen avseende hudplack "utöver NSF finns det även bevis på att andra skadliga effekter är kopplade till exponering mot linjära GdCA:er, i synnerhet hudplack kopplad till gadolinium" är baserat på ett begränsat antal fall och därmed anser CHMP inte att detta skäl är relevant för det tillfälliga upphävandet av vissa linjära IV-GdCA:er.

Avseende villkoret för att det tillfälliga hävandet ska upphöra ska innehavarna för godkännande av försäljning tillhanda hålla bevis "eller att läkemedlet (potentiellt modifierat eller inte) inte genomgår betydande dekelering och inte leder till retention av gadolinium i vävnad, inklusive hjärnan i människor", biföll CHMP förslaget i allmänhet, men ansåg det nödvändigt att förtydliga innebörden av detta villkor för att undvika missförstånd. Därför bör villkoret inte nämna "inklusive hjärnan i människor".

Dessutom tog CHMP möjligheten att förtydliga att toxiciteterna hos icke-kulerat gadolinium som diskuterades i den icke-kliniska delen av de vetenskapliga skälen ovan har observerats med GdCA:er i hud och annan vävnad (vilket orsakar NSF och skinplack), vilka anses vara relaterade till gadoliniumet som frigörs från kelat. Dessutom noterade CHMP att ändringarna i bipacksedeln för Multihance (gadobensyra) inte hade genomförts helt i PRAC:s utredningsprotokoll: den korrekta ordalydelsen finns i bilagan till detta yttrande.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande

- Data om stabilitet, samt i in vitro- och icke-kliniska studier, visar att linjära kontrastmedel med gadolinium (GdCA: Gadolinium-containing Contrast Agent) frigör gadolinium från ligandmolekylerna i större mån än makrocycliska medel.
- Gadolinium har mätts i hjärnan, både indirekt genom studier som visar ökning i signalstyrka och direkt genom studier som mäter gadoliniumkoncentrationer med masspektromi, inklusive metoder som möjliggör lokalisering i hjärnan (LA-ICP-MS) och separation av Gd-typer (GPC-MS).
- Baserat på icke-kliniska och kliniska data har både linjära och makrocycliska medel förmågan att distribueras till hjärnan. Efter användning av linjära medel hålls dock gadolinium kvar längre i mätbara nivåer och förblir kvar i upp till ett år eller mer.
- Även om inga neurologiska biverkningar, såsom kognitiva störningar eller rörelsestörningar, orsakade av en sådan ackumulering av gadolinium har bekräftats är långsiktiga säkerhetsdata begränsade. Skadliga effekter och potentiella interaktioner med sjukdomsförlopp är möjliga med hänsyn till data som stödjerdeklering av linjära medel in vivo och den kända toxiciteten av okulerat gadolinium baserat på icke-kliniska data.
- Ackumulation av gadolinium har även rapporterats i en rad andra vävnader, inklusive levern, njurarna, musklerna, huden och skelettet i icke-kliniska och kliniska studier. Evidensen tyder starkt på ett samband mellan potentialen för frigöring av gadolinium från liganden och omfattningen av retentionen i vävnader och organ.
- Linjära GdCA:er är kopplade till en signifikant risk för NSF, även om de befintliga riskminimeringsåtgärderna verkar vara effektiva baserat på spontana biverkningsrapporter.
- Kliniska studier, både observationella och interventionella, för att helt bemöta de allvarliga farhågorna om potentiella neurologiska effekter anses inte vara genomförbara inom en rimlig tidsperiod. Detta beror på de många potentiella intressanta resultaten, kravet på långsiktig uppföljning och heterogeniteten hos patientpopulationen som genomgår MRT.
- CHMP beaktade möjligheter till riskminimeringsåtgärder. Då ingen specifik patientgrupp med en mindre risk för ackumulation i hjärnan eller ett säkert tröskelvärde för retention i hjärnan kan identifieras, ansågs dock begränsningen av användningen av linjära GdCA:er för vissa tillstånd eller i vissa patientgrupper olämplig. CHMP ansåg även att det fanns praktiska hinder för en effektiv begränsning av antalet doser som administreras under patientens livstid.
- CHMP ansåg att risken i samband med de linjära intravenösa GdCA:er gadobensyra (i alla indikationer förutom leveravbildning), gadodiamid, gadopentetsyra och gadoversetamid, med hänsyn till den kompletta säkerhetsprofilen, inklusive den ytterligare potentiella risken för skada från ackumulation i hjärnan och andra vävnader är större än nyttan.
- CHMP tog hänsyn till att de linjära intravenösa medlen Multihance (gadobensyra) och Primovist (gadoxetsyra) genomgår hepatiskt upptag och därmed har en klinisk roll i avbildningen av dåligt vaskuliserade hepatiska lesioner, särskilt i den fördröjda fasavbildningen, som inte kan studeras tillräckligt med medel utan hepatiskt upptag och därmed möjliggöra tidig diagnos av potentiellt livshotande sjukdomar. Därför ansåg CHMP att nyttan med gadobensyra och gadoxetsyra är större än riskerna i samband med dessa läkemedel för leveravbildning.

- När det gäller Magnevist (gadopentetsyra) för intraartikulär injektion och med hänsyn till den låga dosen, den begränsade potentialen för upprepad exponering för patienterna och avsaknaden av evidens för hjärnackumulation, anser CHMP att nyttan med detta läkemedel är större än riskerna.

Övergripande slutsatser

Därmed anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller intravenöst gadobutrol, gadotersyra, gadoteridol, gadoxetsyra, intravenös gadobensyra indikerat för leveravbildning, intraartikulär gadotersyra och intraartikulär gadopentetsyra förblir gynnsamt förutsatt att ändringar görs i produktinformationen:

Därför rekommenderar CHMP att ändringar görs i villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller intravenöst gadobutrol, gadotersyra, gadoteridol, gadoxetsyra, intravenös gadobensyra indikerat för leveravbildning, intraartikulär gadotersyra och intraartikulär gadopentetsyra.

Dessutom anser CHMP att nytta-riskförhållandet för intravenösa läkemedel som innehåller gadodiamid, gadopentetsyra och gadoversetamid inte längre är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därmed CHMP en tillfällig hävning av godkännande för försäljning av intravenösa läkemedel innehållande gadodiamid, gadopentetsyra och gadoversetamid.

För att det tillfälliga hävandet av intravenösa läkemedel innehållande gadodiamid, gadopentetsyra och gadoversetamid ska upphöra, ska innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla bevis

- för kliniskt viktig nytta som för närvarande inte är fastställd i en identifierad population eller indikation och som är större än riskerna i samband med läkemedlen.
- eller för att att läkemedlet (potentiellt modifierat eller inte) inte genomgår betydande dekelering och inte leder till retention av gadolinium i vävnad.

Dessutom enades CHMP om att innehavarna av godkännande för försäljning ska skicka ett meddelande till vårdpersonal genom ett gemensamt DHPC, vilket innehavarna av godkännande för försäljning gick med på.