

## **Spørgsmål og svar vedrørende vurdering af gadoliniumholdige kontraststoffer**

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af risikoen for nefrogen systemisk fibrose (NSF) hos patienter, der får gadoliniumholdige kontraststoffer. EMA's Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) konkluderede, at der skal føjes en række foranstaltninger til ordinationsoplysningerne for disse lægemidler for at minimere risikoen for NSF i forbindelse med anvendelsen heraf.

Vurderingen blev gennemført inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31<sup>1</sup> og artikel 20<sup>2</sup>.

### **Hvad er gadoliniumholdige kontraststoffer?**

Gadoliniumholdige kontraststoffer er diagnostiske midler, der anvendes hos patienter, som skal have foretaget en magnetisk resonans-scanning (MR-scanning). De indeholder gadolinium, som er et metal i gruppen af "sjældne jordarter", og som anvendes til kontrastforstærkning for at give et tydeligere scanningsbillede af kroppens indre dele. Lægemidlerne anvendes udelukkende af MR-specialister. Patienterne injiceres med kontraststoffet umiddelbart inden eller under scanningen.

Gadoliniumholdige kontraststoffer omfatter følgende ni forskellige aktive stoffer: gadobensyre, gadobutrol, gadodiamid, gadofosveset, gadopentetinsyre, gadoterinsyre, gadoteridol, gadoversetamid og gadoxetsyre.

Størstedelen af disse er nationalt godkendte lægemidler. To af lægemidlerne – OptiMARK (gadoversetamid) og Vasovist (gadofosveset) – har opnået markedsføringstilladelse med gyldighed i hele Den Europæiske Union (EU).

### **Hvorfor blev gadoliniumholdige kontraststoffer vurderet?**

En forbindelse mellem anvendelsen af gadoliniumholdige kontraststoffer og NSF blev første gang observeret i januar 2006, hvor der blev indberettet tilfælde af sygdommen i Danmark og Østrig hos nyrepatienter, der fik foretaget MR-scanning. NSF er en sjælden sygdom, der forårsager fortykkelse af huden og bindevævet hos patienter med svære nyreproblemer. Sygdommen kan påvirke adskillige organer, herunder lever, lunger og hjerte.

I løbet af 2007 blev der indberettet flere tilfælde af sygdommen, og CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddellovervågning (PhVWP) afholdt en række drøftelser om, hvordan risikoen for NSF kunne reduceres.

---

<sup>1</sup> Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, indbringelse af interesse for Fællesskabet.

<sup>2</sup> Artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

I december 2007 blev CHMP's videnskabelige rådgivende gruppe (SAG) for diagnostik indkaldt for at drøfte PhVWP's tilgang. Den videnskabelige rådgivende gruppe var enig med arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning i, at risikoen for at udvikle NSF afhænger af, hvilken type gadoliniumholdige kontraststoffer der anvendes, og anbefalede, at disse stoffer blev kategoriseret i tre grupper:

- **høj risiko:** gadoversetamid (OptiMARK), gadodiamid (Omniscan) og gadopentetinsyre (Magnevist, Magnegita og Gado-MRT-ratiopharm)
- **middelhøj risiko:** gadofosveset (Vasovist), gadoxetsyre (Primovist) og gadobensyre (MultiHance)
- **lav risiko:** gadoterinsyre (Dotarem), gadoteridol (ProHance) og gadobutrol (Gadovist).

Den videnskabelige rådgivende gruppe fremhævede endvidere behovet for at harmonisere ordinationsoplysningerne vedrørende anvendelsen af disse stoffer, særlig hos højrisikogrupper, såsom gravide og ammende kvinder, børn, ældre og patienter, der skal have en levertransplantation.

Således anmodede den danske lægemiddelstyrelse i november 2008 CHMP om at foretage en vurdering af risikoen ved NSF for de decentralt godkendte gadoliniumholdige kontraststoffer og anbefale, hvilke foranstaltninger der kunne træffes for at reducere denne risiko. Samtidig anmodede Europa-Kommissionen CHMP om at foretage samme vurdering af de centralt godkendte stoffer.

#### **Hvilke data vurderede CHMP?**

CHMP har vurderet alle de tilgængelige oplysninger om risikoen for NSF i forbindelse med anvendelsen af gadoliniumholdige kontraststoffer, særlig når disse anvendes hos patienter med nyreproblemer og patienter, der skal have en levertransplantation, hos nyfødte og spædbørn, ældre samt gravide og ammende kvinder. Dette omfattede data fra prækliniske og kliniske undersøgelser samt oplysninger fra de virksomheder, der fremstiller lægemidlerne.

#### **Hvilke konklusioner nåede CHMP frem til?**

På baggrund af vurderingen af de tilgængelige data og den faglige drøftelse i udvalget godkendte CHMP den videnskabelige rådgivende gruppes klassificering af gadoliniumholdige kontraststoffer i en høj, middelhøj og lav risikogruppe på baggrund af risikoen for, at de forårsager NSF. CHMP anerkendte imidlertid, at risikoen for NSF ved gadoversetamid og gadodiamid virker højere inden for højrisikogruppen end ved gadopentetinsyre på grundlag af fysisk-kemiske egenskaber, dyreforsøg og antallet af indberettede tilfælde af NSF på verdensplan. CHMP konkluderede endvidere, at en yderligere faktor, der kan øge risikoen for NSF, er måden, hvorpå disse lægemidler anvendes (såsom dosis, hvor hyppigt de gives, og hvor længe).

For at minimere risikoen for NSF anbefalede CHMP, at der indføres en række ændringer i ordinationsoplysningerne for disse lægemidler, afhængig af hvilken risikogruppe stofferne tilhører.

For gadoliniumholdige kontraststoffer i højrisikogruppen anbefalede CHMP, at:

- disse ikke anvendes hos patienter med svære nyreproblemer, hos patienter, der står foran at skulle have foretaget en levertransplantation, eller hos nyfødte, der er under fire uger gamle og har underudviklede nyrer
- dosis bør begrænses til den anbefalede minimumsdosis hos patienter med moderate nyreproblemer og spædbørn på op til ét år, og at der bør gå mindst syv dage imellem scanningerne
- amning som en sikkerhedsforanstaltning indstilles i mindst 24 timer, efter at patienten har modtaget stoffer fra højrisikogruppen
- alle patienter screenes for nyreproblemer ved hjælp af laboratorietest, før de gives disse stoffer.

For gadoliniumholdige kontraststoffer i den middelhøje og lave risikogruppe anbefalede CHMP, at:

- der skulle føjes advarsler til ordinationsoplysningerne for anvendelse af kontraststofferne hos patienter med svære nyreproblemer og patienter, der skal have foretaget en levertransplantation
- dosis bør begrænses til den anbefalede minimumsdosis hos patienter med svære nyreproblemer og patienter, der står foran at skulle have foretaget en levertransplantation, samt hos nyfødte og spædbørn på op til ét år, og at der bør gå mindst syv dage imellem scanningerne
- det er lægens og moderens afgørelse, om amningen skal fortsættes eller suspenderes i mindst 24 timer efter en scanning
- screening for nyreproblemer ved hjælp af laboratorietest anbefales for alle patienter, før de gives disse stoffer.

Desuden bør ordinationsoplysningerne for alle gadoliniumholdige kontraststoffer indeholde:

- en advarsel om, at ældre kan have særlig stor risiko for NSF, fordi deres nyrer har sværere ved at fjerne gadolinium fra kroppen;
- en erklæring om, at der ikke er nogen dokumentation, der understøtter påbegyndelse af hæmodialyse (en blodrensningsteknik) til forebyggelse eller behandling af NSF hos patienter, som ikke allerede er i hæmodialyse;
- oplysninger om de indberettede tilfælde af NSF for hvert stof.

Endelig anbefalede CHMP, at der skulle foretages yderligere undersøgelser af den langsigtede ophobning af gadolinium i humant væv (f.eks. knoglerne), der frigives fra gadoliniumholdige kontraststoffer.

En meddelelse med hovedbudskaberne i denne vurdering uddeles til læger på nationalt plan.

#### **Hvilke anbefalinger blev der fremsat til patienter og ordinerende læger?**

- Gadoliniumholdige kontraststoffer er fortsat egnede diagnostiske midler til anvendelse hos patienter, der skal have foretaget en MR-scanning, men lægen skal være opmærksom på den tilknyttede risiko for NSF, særlig hos patienter med nyreproblemer og andre højriskogrupeer.
- Disse lægemidler bør derfor kun anvendes i overensstemmelse med de opdaterede ordinationsoplysninger.
- Lægen skal indføre i patientens papirer, hvilken type kontraststof der er blevet anvendt, og ved hvilken dosis.
- Patienter, som har spørgsmål, skal henvende sig til deres læge.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 1. juli 2010.