

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

De conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP examinó la recomendación del PRAC adoptada el 6 de julio de 2017.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Antecedentes

Los medios de contraste con gadolinio (MCGd) son complejos de gadolinio paramagnético (III) con diferentes tipos de quelantes orgánicos. Se utilizan para el realce con contraste en la resonancia magnética (RM) y la angi resonancia magnética (ARM). Los MCGd se pueden clasificar en función de su estructura como lineales (gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadobénico, ácido gadoxético, gadoversetamida) o macrocíclicos (gadoteridol, gadobutrol, ácido gadotérico), y en función de la carga neta del complejo formado (iónicos o no iónicos).

En un procedimiento de arbitraje previo conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE finalizado en 2010, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) concluyó que el uso de MCGd se asociaba al riesgo de fibrosis sistémica nefrótica (FSN), un síndrome grave y potencialmente mortal que produce fibrosis de la piel, las articulaciones y los órganos internos en pacientes con insuficiencia renal. El CHMP concluyó que el riesgo de FSN es diferente con los distintos medios de contraste con gadolinio, lo que condujo a la clasificación de los MCGd en tres grupos de riesgo para la FSN (riesgo alto, riesgo medio y riesgo bajo).

Desde que concluyó el procedimiento de arbitraje, se han publicado varios estudios en animales y en personas que han demostrado una acumulación de gadolinio en tejidos como el hígado, el riñón, el músculo, la piel y el hueso tras la administración de MCGd. Igualmente, publicaciones recientes han demostrado que el gadolinio también se acumula en el cerebro.

En enero de 2016, en el contexto de un procedimiento de PSUSA, el PRAC examinó toda la bibliografía y los datos existentes relativos a la acumulación de gadolinio en el cerebro y recomendó que se eliminasen las afirmaciones de que los productos no atraviesan la barrera hematoencefálica intacta de la información sobre el producto de todos los MCGd. También se solicitó a los TAC que actualizaran las especificaciones de seguridad en los Planes de Gestión del Riesgo de estos productos de forma que reflejasen estos hallazgos. No obstante, el PRAC consideró que era necesario estudiar más a fondo los conocimientos sobre la acumulación en el cerebro y sus consecuencias clínicas en un marco adecuado, por lo que solicitó una revisión en el ámbito de la UE.

El 9 de marzo de 2016, la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen gadolinio y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC evaluó todos los datos existentes relativos a la seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadobénico, ácido gadoxético, gadoteridol, gadobutrol, ácido gadotérico y gadoversetamida según el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

Beneficios

La utilidad de los MCGd ha quedado demostrada por su capacidad de mejorar la calidad de las imágenes de RM en comparación con la RM sin contraste, lo que aumenta el rendimiento diagnóstico de estas pruebas en la detección de enfermedades, la determinación del pronóstico y la atención de los pacientes con el fin de lograr un resultado clínico concreto. Este realce con contraste ha demostrado ser importante para visualizar la anatomía, la fisiología y el funcionamiento de muchas partes distintas del cuerpo y de los órganos internos como parte del estudio diagnóstico dirigido a estudiar una gran variedad de enfermedades como el cáncer, las enfermedades inflamatorias y los trastornos degenerativos.

Las indicaciones aprobadas de los MCGd son generales y se refieren a las pruebas de imagen de todo el cuerpo, lo que incluye todos los órganos, a excepción de los MCGd con indicaciones específicas asociadas a sus propiedades fisicoquímicas concretas que permiten el realce de características particulares.

En el caso del hígado, algunos MCGd permiten realizar estudios de imagen de fases tardías. Efectivamente, la RM hepática realizada con MCGd consta de dos fases:

- La fase dinámica, en la cual todos los MCGd autorizados pueden realzar las imágenes del hígado.
- La fase tardía, que depende de la captación selectiva de un MCGd por los hepatocitos funcionales, produce un realce que permite visualizar el parénquima hepático normal, al tiempo que facilita la delimitación y detección de lesiones como quistes y carcinomas hepatocelulares.

Se ha demostrado la captación por los hepatocitos de dos MCGd lineales, el ácido gadoxético y el ácido gadobénico, que son los únicos medios de contraste específicos del hígado que proporcionan imágenes tanto de la fase dinámica como de la fase tardía. Se trata de una ventaja de relevancia clínica, ya que estos medios permiten el realce de las imágenes del hígado en la fase dinámica en el caso de lesiones hepáticas muy vascularizadas y también detectar lesiones solo visibles en la fase tardía.

El ácido gadoxético muestra una captación hepática considerable, se administra en dosis bajas (0,025 mmol/kg de peso corporal) y precisa poco tiempo hasta producir imágenes de fase tardía (20 minutos). Se ha demostrado su utilidad clínica en el diagnóstico por la imagen del hígado. Por tanto, se considera que el ácido gadoxético aporta una ventaja adicional para el abordaje de los pacientes, ya que reduce al mínimo la exposición al gadolinio gracias a la baja dosis administrada, muestra una captación hepática considerable y necesita poco tiempo para alcanzar la fase tardía.

El ácido gadobénico también ha demostrado su utilidad clínica en el hígado, aunque su captación hepática es menor, precisa una dosis alta (0,05 mmol/kg de peso corporal) y necesita más tiempo hasta la obtención de imágenes en la fase tardía (40 minutos).

Otros dos MCGd, el ácido gadopentético y el ácido gadotérico, están autorizados para administración intraarticular en la artrografía por resonancia magnética y son capaces de realzar lesiones específicas. Se administran en concentraciones bajas, unas 200 veces inferiores a las de los MCGd para uso intravenoso, y la posibilidad de que los pacientes deban someterse a numerosas exposiciones repetidas es menor con la indicación de la artrografía por RM que con las indicaciones del producto intravenoso.

Riesgos

Datos preclínicos

Toxicidad del gadolinio no quelado

Se ha demostrado la toxicidad del gadolinio no quelado en estudios preclínicos, con efectos como necrosis celular, fibrosis y lesiones asociadas al depósito mineral. En un estudio *in vitro* con neuronas de ratas se describió citotoxicidad inducida por el gadolinio mediante lesión oxidativa. Además, se ha observado toxicidad con los MCGd en otros órganos, como el riñón (FSN) y la piel (placas cutáneas), que se considera relacionada con el gadolinio liberado del quelato.

Depósito de gadolinio en el cerebro

Existen datos acumulados en la bibliografía actual que demuestran que el gadolinio se deposita en el cerebro. Varias publicaciones de estudios con modelos de rata han demostrado un realce de la señal ponderada en T1 en los núcleos cerebelosos profundos (NCP), el equivalente al núcleo dentado (ND) de las personas, tras la administración de MCGd lineales. El realce tras la administración de gadobenato de dimeglumina (Multihance) o de gadopentetato de dimeglumina (Magnevist) fue más gradual que con gadodiamida. No se observó este realce con el gadoterato de meglumina (Dotarem).

Varios estudios han intentado caracterizar y cuantificar el depósito de gadolinio en el cerebro. En estudios con ratas se halló Gd residual en el cerebro de las ratas tras la administración repetida de MCGd lineales, al menos en 3 formas diferentes: moléculas pequeñas solubles, probablemente correspondientes al MCGd intacto, macromoléculas solubles y, en mayor medida, una forma insoluble. Las fracciones solubles cerebrales de los animales que recibieron MCGd lineales contenían un porcentaje de macromoléculas; no se detectaron macromoléculas unidas a gadolinio en el cerebro de los animales que recibieron medios macrocíclicos. La mayor cantidad de gadolinio que se recuperó del tejido cerebral de las ratas correspondió a gadodiamida, seguida de gadobenato y gadopentetato.

Un estudio con ratas también confirmó que la concentración proporcional a la dosis de Gd en el cerebro con los MCGd lineales probablemente se relacionaba con la dosis acumulada, más que con una sola dosis alta o con varias dosis bajas repetidas.

Los datos de los estudios preclínicos con microscopia electrónica (ME) del tejido cerebral también han demostrado depósitos filamentosos electrodensos de Gd en las regiones hiperintensas en T1 tras la administración de gadodiamida.

Además, los datos preclínicos demuestran que el gadolinio puede liberarse del ligando quelante en el cerebro con los MCGd lineales; no se ha observado esta posibilidad de liberación del ligando quelante con los MCGd macrocíclicos. Se prevé que el gadolinio unido a macromoléculas tenga una mayor relaxividad y sea capaz de generar una señal ponderada en T1 con dosis más bajas.

Se desconocen las formas moleculares exactas del Gd macromolecular soluble unido, aunque es verosímil que las macromoléculas se encuentren unidas a un ion Gd^{3+} desquelado.

Es de esperar que los medios lineales tengan una mayor capacidad de liberar gadolinio en el cerebro, ya que al presentar una menor estabilidad cinética y termodinámica, son más propensos a liberar gadolinio al tejido circundante. Es razonable pensar que el gadolinio puede desquelarse de los MCGd lineales y unirse a macromoléculas en el cerebro humano, de un modo parecido al observado en el cerebro de roedor.

Duración de la retención del gadolinio en el cerebro

Con los MCGd lineales evaluados en los estudios preclínicos, se ha demostrado que la intensidad de la señal en T1 en los NCP persiste durante al menos un año sin reducción alguna de la intensidad. Los estudios de toxicidad con dosis múltiples de gadodiamida demostraron una concentración baja absoluta de gadolinio en el cerebro una semana después de la administración. Esta concentración se mantuvo baja durante 20 semanas y no se observó ninguna reducción adicional en la semana 50, lo que sugiere que el gadolinio podría retenerse en el cerebro a largo plazo, sin que se observen signos de depuración hasta en un año. La presencia de Gd en el cerebro tras la última administración de otros contrastes lineales, ácido gadopentético y ácido gadobénico, también se mantuvo en la misma concentración tras el mismo periodo de tiempo.

Únicamente se observó un aumento transitorio de la intensidad de la señal en T1 y de la concentración de gadolinio (determinada por ICP-MS¹, que no permite diferenciar la forma molecular del Gd) con los contrastes macrocíclicos. Otro estudio puso de manifiesto que al cabo de un año, la concentración de Gd en el cerebro tras la administración de ácido gadotérico, un contraste macrocíclico, era más de 30 veces menor que con gadodiamida (un contraste lineal).

Otro estudio demostró que la administración de los MCGd lineales gadodiamida y ácido gadobénico directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) producía una mayor intensidad de la señal en los NCP de las ratas hasta 5 semanas después de la administración. El MCGd macrocíclico gadobutrol no mostró hiperintensidad tras este mismo periodo de tiempo.

Por tanto, los datos demuestran que los contrastes lineales se depositan en el cerebro, donde se retienen y persisten durante un año como mínimo. Los datos parecen indicar que los MCGd macrocíclicos también se depositan en el cerebro, aunque muestran solo un aumento transitorio del Gd y experimentan una depuración temprana.

Datos clínicos

Acumulación en el cerebro

En numerosos estudios con personas se ha observado un realce del ND y del globo pálido (GP) en pruebas de imagen sin contraste tras el uso previo de MCGd lineales. Varios estudios han demostrado una correlación entre el número de exposiciones a MCGd lineales y los cambios de intensidad de la señal. Esta relación refuerza aún más la interpretación de los estudios de RM como prueba de que la acumulación de gadolinio en el cerebro tiene una relación causal con la exposición a los MCGd.

Se documentó la potenciación de la señal en T1 en varios estudios preclínicos y clínicos, lo que demuestra que los datos coinciden en el ratón, la rata y el ser humano, y confirma la solidez de los hallazgos que indican aumentos de la intensidad de la señal.

Otros estudios con RM más recientes han documentado aumentos de la intensidad de la señal en el cerebro en asociación con los MCGd macrocíclicos, lo que sugiere que estos contrastes también depositan gadolinio en el cerebro. No obstante, estos estudios presentan limitaciones importantes (p. ej., no pudieron descartar la exposición a un MCGd lineal antes del periodo del estudio), por lo que no establecen una relación causal con los MCGd macrocíclicos.

Los datos obtenidos en muestras de tejido de cadáver han demostrado que la mayor concentración de gadolinio en el cerebro se observó en pacientes que habían estado expuestos varias veces a la gadodiamida, lo que permite suponer que el número de dosis recibidas influye en el depósito de

¹ ICP-MS: espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente

gadolinio. Este estudio también observó una firme correlación entre las variaciones de la intensidad de la señal y la cantidad de gadolinio detectada por ICP-MS.

Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas a largo plazo de esta retención de gadolinio. Aunque aún no se ha demostrado que la acumulación de gadolinio en el cerebro provoque efectos adversos neurológicos, se dispone de escasos datos de seguridad a largo plazo. Es verosímil la aparición de efectos perjudiciales y una posible interacción con procesos patológicos a la vista de los datos de estabilidad que indican una desquelación de los MCGd lineales *in vivo* y de la toxicidad conocida del gadolinio no quelado. Según lo que se sabe de la función de las regiones cerebrales afectadas (ND y GP), estos efectos pueden consistir en efectos sobre la motricidad fina o deterioro cognitivo, sobre todo en las personas con enfermedades neurológicas activas que puedan encubrir estos episodios. Estos efectos pueden ser retardados y muy leves.

Además, es preocupante el hecho de que el depósito de gadolinio pueda empeorar las enfermedades inflamatorias existentes, ya que se ha observado una acumulación en las lesiones inflamatorias. Esto se debatió con expertos clínicos en una reunión de un grupo de expertos *ad hoc* en la que se confirmó una posible asociación, aunque por ahora no ha sido demostrada. Los expertos también afirmaron que no puede descartarse que la retención de gadolinio en el cerebro se asocie a consecuencias clínicas adversas.

Asimismo, es motivo de preocupación que el gadolinio depositado en algunos tejidos, especialmente el hueso, pueda liberarse en un momento posterior, como al perder densidad ósea con el envejecimiento, el embarazo o la lactancia, lo que podría exponer a los pacientes a una mayor distribución sistémica del gadolinio.

Repercusión de la insuficiencia renal

La principal vía de eliminación de los MCGd es la renal, por lo que una prolongación del tiempo de eliminación a causa de una insuficiencia renal grave podría teóricamente aumentar su posible acumulación en el tejido cerebral.

Los datos existentes en seres humanos sustentan la conclusión de que, aunque la insuficiencia renal no es un requisito indispensable para que aumenten las señales hiperintensas en el cerebro, la insuficiencia renal sí aumenta el grado de acumulación y la hiperintensidad de la señal en el cerebro.

También se sabe que la insuficiencia renal incrementa la retención a largo plazo de Gd en las ratas, lo que coincide con la tendencia de los MCGd a liberar Gd *in vivo*. La administración repetida de gadodiamida en ratas con insuficiencia renal se asoció a un aumento de la hiperseñal en T1 en los núcleos cerebelosos profundos, en comparación con controles con una función renal normal.

Por tanto, se puede concluir que la insuficiencia renal no es un requisito para el depósito de Gd, pero puede aumentar la cantidad de Gd depositado en el cerebro.

Otros aspectos relativos a la seguridad

Fibrosis sistémica nefrótica (FSN)

La liberación de gadolinio en los pacientes con insuficiencia renal grave puede provocar fibrosis sistémica nefrótica (FSN), un síndrome grave y potencialmente mortal que produce fibrosis en la piel, las articulaciones y los órganos internos. Todos los MCGd muestran cierto grado de eliminación renal, que varía entre el 50 % con el ácido gadoxético y el 100 % con casi todos los demás MCGd. Por ello, la eliminación de los MCGd se reduce en los pacientes con insuficiencia renal. La prolongación del tiempo de eliminación en los pacientes con insuficiencia renal y la liberación de gadolinio a partir de los MCGd son los principales factores que contribuyen a la aparición de FSN.

Los productos con gadolinio se han estratificado en función de la categoría de riesgo de FSN, y la información sobre el producto contiene advertencias y restricciones de uso de los MCGd con mayor riesgo de FSN en pacientes con insuficiencia renal, como la contraindicación de los productos con riesgo alto de FSN en pacientes con insuficiencia renal grave o lesión renal aguda (LRA) y el uso de productos de riesgo bajo en su lugar.

Los MCGd lineales se asocian a un riesgo importante de FSN. Las medidas de minimización del riesgo que se han implantado parecen ser eficaces, a la vista de las revisiones anuales de las notificaciones espontáneas de casos.

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad o las reacciones anafilactoides a los MCGd pueden manifestarse con una variedad de signos y síntomas clínicos. Muchos de ellos son reacciones frecuentes pero por lo general no son graves, como erupciones, urticaria y rubefacción. La tasa absoluta de reacciones de hipersensibilidad a los MCGd es baja; varía aproximadamente entre el 0,01 % y el 0,001 % en los distintos estudios que investigaron las tasas de reacciones de hipersensibilidad. La gran mayoría de estas reacciones no son graves y un pequeño porcentaje de pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad intensas. No hay pruebas convincentes de que exista una verdadera diferencia en la tasa de reacciones de hipersensibilidad o de otras reacciones agudas asociadas a los MCGd, ni de que existan diferencias en la tasa de reacciones adversas con desenlace mortal entre los distintos MCGd.

Placas asociadas al gadolinio

Se han descrito placas con cuerpos escleróticos en el estudio histológico asociadas a algunos medios de contraste con gadolinio en pacientes sin otros síntomas o signos de fibrosis sistémica nefrógena.

Viabilidad de los estudios clínicos

El PRAC valoró la posibilidad de llevar a cabo estudios clínicos para dilucidar por completo las serias dudas acerca de los probables efectos neurológicos. Estos estudios se consideraron poco viables a la vista de la heterogeneidad de la población de pacientes que se someten a RM.

Los estudios clínicos observacionales adolecerían de ciertas limitaciones, ya que los desenlaces neurológicos adversos cognitivos o motores podrían no identificarse con los métodos de medición convencionales o no medirse de forma sistemática, con lo que los datos obtenidos no serían fiables ni válidos.

Los estudios clínicos intervencionistas para la comparación de diferentes MCGd podrían no ser éticos.

El diseño de cualquier futuro estudio clínico dirigido a analizar la seguridad a largo plazo de los MCGd precisaría un gran número de pacientes para tener la potencia suficiente para detectar pequeños efectos adversos en la cognición (trastornos cognitivos) o las capacidades físicas (motricidad fina). Es poco probable que este tipo de estudios a largo plazo sean viables en un periodo razonable.

Medidas de minimización del riesgo

Con la finalidad de minimizar el riesgo de acumulación de Gd en el cerebro y el posible daño asociado a los MCGd lineales, el PRAC valoró diversas medidas de minimización del riesgo, como incluir advertencias y contraindicaciones en la ficha técnica y otras medidas de minimización del riesgo.

Según los datos existentes, no se pudo identificar ningún grupo específico de pacientes que no vaya a experimentar retención de Gd en el cerebro, ya que se prevé que tanto niños como adultos acumulen Gd en el cerebro. Del mismo modo, el PRAC no pudo definir un umbral de seguridad para la exposición

al gadolinio ni para la retención de gadolinio en el cerebro, ni tampoco definir un plazo de tiempo durante el que se pueda manifestar un posible efecto adverso.

Por tanto, el PRAC consideró que no estaba justificada la restricción del uso de los MCGd lineales a ciertas indicaciones o grupos de pacientes, ya que siempre habría pacientes expuestos al riesgo de acumulación de gadolinio en el cerebro, y que las medidas de minimización del riesgo, como las advertencias en la ficha técnica u otras contraindicaciones, no limitarían la exposición a los MCGd lineales al no haberse establecido una concentración segura de acumulación de gadolinio en el cerebro.

El PRAC también valoró limitar el número de dosis por paciente y concluyó que esta medida entraña dificultades prácticas, ya que no es posible determinar qué medio de contraste se ha administrado con anterioridad a los pacientes, y no se podría garantizar una restricción eficaz del número de dosis administradas a lo largo de la vida de un paciente.

Relación riesgo/beneficio

Medios de contraste con gadolinio (MCGd) lineales para uso intravenoso

Teniendo en cuenta a) las pruebas que indican que los MCGd lineales liberan Gd a partir de sus ligandos quelantes debido a su baja estabilidad cinética y termodinámica; b) la toxicidad conocida del gadolinio no quelado; c) los datos que confirman la capacidad de los MCGd lineales para distribuirse y acumularse en el cerebro; d) el hecho de que los MCGd lineales se retienen y persisten hasta un año o más en el cerebro, y e) el depósito en otros tejidos con el consiguiente daño, el PRAC consideró que existían motivos de preocupación graves y razonables acerca del posible daño neurológico asociado a la acumulación de gadolinio en el cerebro. A la vista de las regiones cerebrales afectadas (ND y GP), los posibles efectos neurológicos pueden consistir en efectos sobre la motricidad fina o deterioro cognitivo, sobre todo en los pacientes con enfermedades neurológicas activas que puedan encubrir estos acontecimientos.

Para abordar las graves preocupaciones acerca de los posibles efectos neurológicos, el PRAC valoró la viabilidad de realizar estudios clínicos de seguridad, tanto observacionales como intervencionistas, y llegó a la conclusión de que estos estudios no serían factibles en un plazo de tiempo razonable.

Además, al no existir un grupo específico de pacientes con un menor riesgo de acumulación en el cerebro ni haberse identificado un valor umbral para la acumulación en el cerebro, la restricción del uso de MCGd lineales a ciertas indicaciones o a ciertos grupos de pacientes no se consideró adecuada. Igualmente, la restricción del número de dosis administradas a lo largo de la vida del paciente plantea dificultades prácticas, por lo que no sería eficaz.

Por tanto, teniendo en cuenta las graves preocupaciones por el posible daño neurológico, el depósito en otros tejidos con sus posibles riesgos y los riesgos ya identificados asociados al uso de MCGd lineales (como el riesgo considerable de FSN y de placas asociadas al gadolinio), el PRAC consideró que el beneficio obtenido con el realce de las imágenes de RM no supera los riesgos conocidos y potenciales de estos productos.

El PRAC también examinó el uso de dos MCGd lineales, el ácido gadoxético y el ácido gadobénico, en la indicación de estudios por la imagen del hígado. Estos productos son captados por los hepatocitos y proporcionan, además de imágenes en la fase dinámica, imágenes en la fase tardía que permiten visualizar lesiones hepáticas muy vascularizadas y detectar lesiones que solo son visibles en la fase tardía.

Los estudios disponibles con ácido gadobénico no establecen diferencias en la relaxividad, la calidad de las imágenes el rendimiento técnico. El ácido gadobénico es captado por el hígado. Sin embargo, a la vista del grado de captación hepática, la elevada dosis (0,05 mmol/kg de peso corporal) necesaria y el

largo tiempo transcurrido hasta el inicio de la fase tardía (40 minutos), el PRAC consideró que el beneficio de los productos con ácido gadobénico en todas las indicaciones aprobadas, incluidas las pruebas de imagen hepáticas, no superaban los riesgos posibles e identificados asociados al uso de este producto.

En el caso del ácido gadoxético, un MCGd lineal que ha demostrado utilidad clínica en la obtención de imágenes hepáticas, a la vista de su importante captación hepática, su administración en dosis bajas (0,025 mmol/kg de peso corporal) y el breve tiempo transcurrido hasta la fase tardía (20 minutos), el PRAC consideró que aporta un beneficio añadido a la evaluación del paciente, con una exposición al gadolinio minimizada por la baja dosis administrada y el escaso tiempo transcurrido hasta la fase tardía. Por tanto, el beneficio del ácido gadobénico es mayor que sus riesgos.

MCGd macrocíclicos

Los MCGd macrocíclicos muestran muy poca tendencia a la retención de gadolinio en los tejidos, son muy estables y tienen un bajo riesgo de desquelación. A pesar de que con estos MCGd se ha detectado acumulación a corto plazo, demostrada por un aumento de la intensidad de la señal ponderada en T1 y del gadolinio medido en el cerebro (probablemente en forma de molécula intacta del MCGd), no se ha observado una persistencia duradera en el cerebro. En el caso de estos productos, el PRAC consideró que el riesgo podía controlarse mediante la restricción de su uso a la dosis más baja que permita un realce suficiente para los fines diagnósticos y mediante las advertencias pertinentes en la información sobre el producto para reducir al mínimo la posibilidad de acumulación de gadolinio en el cerebro y en otros órganos y tejidos.

Además, los medios macrocíclicos se asocian a un riesgo bajo de FSN.

Por todo lo anteriormente expuesto, el PRAC consideró que los beneficios de los MCGd macrocíclicos son mayores que sus riesgos.

MCGd por vía intraarticular

Los MCGd intraarticulares que contienen ácido gadopentético y ácido gadotérico se administran en dosis muy reducidas y presentan un riesgo bajo de acumulación en los tejidos. Además, el uso repetido de estos productos es muy poco probable. Por tanto, el PRAC consideró que los beneficios de estos productos son mayores que sus riesgos.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción de la recomendación del PRAC durante su reunión de marzo de 2017, dos TAC (Bracco y GE Healthcare) expresaron su desacuerdo con la recomendación inicial del PRAC.

El PRAC confirmó que había considerado la totalidad de los datos presentados por los TAC en el contexto del procedimiento de arbitraje inicial. A pesar de ello, y dados los motivos detallados expuestos por los TAC, el PRAC llevó a cabo una nueva evaluación de los datos disponibles en el contexto de la revisión.

Conclusiones del PRAC sobre los motivos de la revisión

El PRAC consideró los motivos detallados presentados por los TAC para este procedimiento de revisión y los datos científicos que fundamentan estos motivos.

Acumulación de Gd en el cerebro

Respecto a la afirmación de que apenas se libera Gd en el organismo a partir de la gadodiamida, el PRAC indicó que, en suero humano a 37 °C, el Gd se disocia rápidamente de su quelante *in vitro* (Frenzel et al. 2008). El PRAC consideró sumamente improbable que la liberación de Gd a partir de la gadodiamida sea más lenta *in vivo* que *in vitro*. Para lograr una mayor estabilidad *in vivo* que *in vitro* sería necesario utilizar estabilizantes *in vivo*, aunque el TAC no ha proporcionado pruebas concluyentes que confirmen una mayor estabilidad del complejo de Gd en el organismo.

Muchos preparados, sobre todo de MCGd lineales, contienen un exceso de quelante libre con la finalidad de capturar rápidamente el Gd liberado. Esto indica claramente que la posible desquelación en el organismo es un fenómeno reconocido. Se puede producir en el organismo la liberación espontánea de Gd de su quelante, la competencia del Gd con otros metales (p. ej., en zonas del cerebro con gran contenido en metales) y la competencia del quelante con otros quelantes (p. ej., macromoléculas). En concreto, se ha descrito que el cinc, el cobre y el hierro (Frenzel et al, 2008) actúan como metales competidores que puedan liberar el Gd; los glucosaminoglucanos como la heparina pueden unirse al Gd y separarlo de su quelante farmacológico. Estos efectos pueden reproducirse *in vitro* y reducirán en mayor medida la estabilidad del complejo de MCGd *in vivo*.

En cuanto a la validez de un estudio de distribución *ex vivo* realizado por Frenzel et al. (2017), el PRAC admitió que el estudio no contribuye a comprender mejor la forma exacta en que se almacenan los MCGd en el organismo, aunque el PRAC consideró que el estudio confirma, coincidiendo con otros estudios, que los quelantes lineales originan una mayor cantidad de Gd acumulado y que existen diferencias entre los quelantes lineales y los macrocíclicos con respecto a su unión a macromoléculas insolubles. De este modo, varios experimentos (como el de Port et al., 2009 y el de Sieber et al., 2008) evidencian una unión bastante débil de los quelantes lineales al Gd, lo que hace poco probable que el complejo sea completamente estable *in vivo*.

En cuanto a la afirmación de los TAC de que los MCGd lineales no causan una retención de Gd más pronunciada y no se liberan a menor velocidad a partir de los tejidos cerebrales en comparación con los MCGd macrocíclicos, el PRAC consideró que el estudio de McDonald et al. (2017), que confirma hiperintensidad en T1 en el núcleo dentado lateral de la rata una semana después de la administración de MCGd macrocíclicos (Gadovist y Prohance), presenta varias deficiencias:

- Solo se detectó una pequeña señal en una región cerebral, que McDonald et al. supusieron que correspondía al núcleo dentado (ND), pero esta atribución no es convincente cuando se observan las imágenes.
- La forma y el tamaño de la señal en T1 es notablemente distinta de la forma de la señal mostrada en otras dos publicaciones recientes, (Jost et al., 2016, y Robert et al., 2015) y no está del todo claro si la región del realce de la señal corresponde realmente al ND o a otras regiones cerebrales.
- La retención de Gd se estudió demasiado pronto (una semana) tras dejar de administrar el tratamiento, por lo que el Gd detectado no es representativo de una forma de retención a largo plazo. Smith et al. en 2017 describieron que el Gd almacenado sigue disminuyendo al cabo de una semana, por lo que evidentemente existe un depósito transitorio, a diferencia de los materiales que persisten a largo plazo.
- La concentración bastante elevada y, sobre todo, sumamente variable de Gd en los tejidos en los animales del grupo de control con solución salina. Todos los animales deberían haber consumido agua de la misma procedencia.

- Además, se detectaron depósitos densos en diversos tejidos mediante microscopía electrónica de transmisión (MET) tras la administración de MCGd, que se consideraron depósitos de Gd. No está del todo clara la fiabilidad del método de cuantificación de Gd en el tejido.
- Se detectaron concentraciones altas de Gd con una elevada variabilidad interindividual en los controles tratados con solución salina. Los autores no pudieron ofrecer una explicación razonable para ello. Cabe señalar que McDonald et al. (2017) notificaron un depósito muy escaso de Gd. No obstante, describieron el hallazgo por MET de masas electrodensas en los tejidos de los animales que recibieron Prohance, que en un primer momento atribuyeron a depósitos de Gd porque evidentemente es lo que parecían. A pesar de ello, los análisis posteriores no revelaron la presencia de Gd en estas masas, de modo que se dio por sentada una concentración baja de Gd en los tejidos, sin cuestionarse a qué podrían corresponder estas estructuras densas. Además, la desviación estándar del contenido cerebral de Gd fue extraordinariamente elevada con Gadovist. Estas observaciones dejan abierta la posibilidad de que el método empleado para medir el Gd sea poco fiable en determinadas situaciones.

Debido a estas incertidumbres, no es posible extraer conclusiones que indiquen que los medios de contraste estudiados por McDonald et al. tengan un comportamiento diferente o parecido.

El PRAC también observó que McDonald et al. estudiaron dosis elevadas de MCGd (20 x 2,5 mmol) y que la duración del estudio también era corta (p. ej., la dosis total estudiada por Frenzel et al., 2017 fue la mitad que la estudiada por McDonald et al. [10 x 2,5 mmol], mientras que el tiempo transcurrido hasta la toma de la última muestra de tejido en el estudio de Frenzel et al., 2017 fue de 24 días, en lugar de los 7 días del estudio de McDonald, 2017.)

Por este motivo, el PRAC consideró que el estudio de McDonald no alteraba sus conclusiones anteriores e indicó que esta posición también estaba respaldada por el grupo de expertos *ad hoc* reunido el 19 de junio.

Además, los estudios preclínicos y clínicos detectaron concentraciones bajas de los MCGd tanto lineales como macrocíclicos mediante espectrometría de masas. En los estudios preclínicos (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; estudios inéditos presentados por los TAC), las concentraciones fueron unas 10 veces superiores con los medios lineales.

Los datos procedentes de los estudios clínicos de cadáver son heterogéneos, lo que dificulta la comparación de las concentraciones. No obstante, estos datos deben considerarse en el contexto de los estudios preclínicos que muestran una mayor concentración de gadolinio en el tejido cerebral tras la exposición a MCGd lineales en comparación con la exposición a MCGd macrocíclicos. Los datos preclínicos también demuestran la posibilidad de liberación de gadolinio al cerebro al separarse de su ligando quelante con los MCGd lineales, pero no con los MCGd macrocíclicos (Frenzel et al., 2017).

Según los conocimientos actuales acerca del depósito de gadolinio en el cerebro, los compuestos lineales se han detectado en el cerebro en mayor cantidad que los macrocíclicos y se acumulan en el cerebro de un modo que no permite su depuración temprana. Por tanto, los compuestos lineales son especialmente persistentes en el cerebro. La observación clínica (p. ej., Radbruch et al.) de que los medios macrocíclicos no producen hiperintensidad cerebral en T1 fue reproducida por otros grupos, por lo que puede considerarse fundamentada.

En resumen, el PRAC consideró que no existen nuevos argumentos que puedan rebatir de forma convincente su opinión previa respecto a la desquelación del Gd y respecto a que la escasa estabilidad de los complejos formados por los MCGd lineales contribuya de forma importante a su depósito en los tejidos.

Toxicidad por la acumulación de Gd en el cerebro

La toxicidad de los MCGd se ha atribuido principalmente a la disociación del Gd del complejo formado con el quelante. Se cree que esta disociación está relacionada con las diferencias en la estabilidad de los complejos formados con los distintos tipos de MCGd (Spencer et al., 1997). Los iones de lantánidos como el gadolinio pueden unirse a enzimas fijadoras de Ca^{2+} e interferir con los canales de calcio, al competir con el Ca^{2+} en procesos celulares y bioquímicos, lo que puede provocar efectos biológicos adversos (Sherry et al., 2009).

En cuanto a los estudios preclínicos, se ha demostrado la toxicidad del gadolinio no quelado en forma de cloruro de gadolinio, pudiendo producir efectos como necrosis celular, fibrosis y lesiones relacionadas con el depósito mineral (Spencer et al., 1997; Rees et al., 1997), y en un estudio *in vitro* con neuronas de ratas se describió citotoxicidad inducida por el gadolinio mediante lesión oxidativa (Xia et al., 2011).

Dado que hasta ahora los datos observacionales existentes no han confirmado un riesgo relacionado con la acumulación de gadolinio en el cerebro, el PRAC consideró que:

- La importancia del estudio de Welk et al. (2016) es limitada y la conclusión de que los resultados no indican una asociación entre la exposición a los MCGd y el desarrollo de parkinsonismo es prematura. Sin embargo, demuestra la complejidad y las dificultades asociadas al objetivo de analizar los posibles efectos neurológicos.
- Los resultados del estudio Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) (McDonald et al., 2017, artículo en preparación) están limitados por el reducido tamaño de las muestras, el seguimiento relativamente breve con respecto a los posibles efectos a largo plazo, la ausencia de comentarios acerca de la sensibilidad de los criterios de valoración previstos relativos a la detección de posibles efectos adversos, y la ausencia de información detallada sobre los métodos estadísticos, su solidez y el hecho de que en conjunto sean demasiado limitados para garantizar la seguridad del uso de los MCGd.

Por todo lo expuesto y al no existir pruebas clínicas de neurotoxicidad debida al depósito de gadolinio, el PRAC consideró que, aunque las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio en el cerebro todavía no se conocen o siguen sin estar claras, la información ausente o limitada procedente de los casos publicados no puede tomarse como prueba de que no vaya a producirse dicha toxicidad.

Las zonas del cerebro con mayor capacidad de acumulación son el núcleo dentado y el globo pálido. Estas regiones participan en la regulación del movimiento voluntario e involuntario; los acontecimientos adversos podrían consistir en ataxia, temblores y otros trastornos del movimiento. Los efectos adversos pueden aparecer de forma tardía y ser sutiles, como efectos sobre la motricidad fina o deterioro cognitivo, sobre todo en los pacientes con una enfermedad neurológica activa.

Indicación específica de Omniscan en determinados órganos

A la vista de la solicitud de la indicación cardíaca para Omniscan, el PRAC destacó que el objetivo principal del estudio de imagen de perfusión cardíaca es la detección de isquemia miocárdica en pacientes con sospecha de arteriopatía coronaria o miocardiopatía. El estudio de imagen de perfusión por RM suele realizarse en reposo y tras provocación farmacológica (por ejemplo, con adenosina o dipiridamol), y utiliza una técnica de imagen dinámica en la que se evalúa la intensidad de la señal en el miocardio durante el paso del bolo de contraste. La RM con estudio de perfusión y realce tardío ofrece información de interés sobre la viabilidad del tejido en diversos trastornos cardiovasculares necesaria para el estudio diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades.

En cuanto a la afirmación de que la gadodiamida (Omniscan) tiene una indicación exclusiva en los estudios de imagen de perfusión miocárdica, el PRAC consideró que la indicación de la RM de todo el cuerpo abarca el corazón e incluye el estudio de perfusión miocárdica.

Estas conclusiones coinciden con la opinión de los expertos expresada en la reunión *ad hoc*, es decir, que los MCGd lineales y macrocíclicos pueden utilizarse de forma intercambiable para el estudio de imagen del corazón y que no existen diferencias establecidas ni percibidas en su utilidad clínica.

Indicación específica de Multihance en determinadas poblaciones

En lo que se refiere al uso de Multihance en la población pediátrica, se observó que, mientras que el carcinoma hepatocelular y las metástasis hepáticas son frecuentes en la población adulta, las lesiones hepáticas que aparecen en los niños son más difusas que focales y los tumores son poco frecuentes. El PRAC concluyó que, según los datos existentes, Multihance puede seguir utilizándose en pacientes pediátricos para obtener imágenes hepáticas en fase tardía.

Mayor relaxividad de Multihance

En cuanto a la alegación de la mayor relaxividad de Multihance que favorece un mejor realce de las imágenes y un mayor rendimiento diagnóstico que otros MCGd, se señaló que la mayor relaxividad, con el consiguiente aumento de la señal y del brillo de la imagen, no se traduce de forma automática en diferencias en el rendimiento diagnóstico. Por tanto, la conclusión de que existen diferencias significativas y clínicamente relevantes en el rendimiento diagnóstico entre dos MCGd debe fundamentarse con pruebas sólidas procedentes de estudios clínicos, como la obtención de mejores resultados clínicos y un mejor abordaje del paciente, de las que no se dispone en el momento actual; no se ha podido demostrar un efecto sobre el pensamiento diagnóstico ni el abordaje del paciente.

De hecho, el PRAC tuvo en cuenta los resultados de dos comparaciones intraindividuales cruzadas de Multihance 0,1 mmol/kg de peso corporal frente a 0,1 mmol/kg de peso corporal de dos productos de comparación activos (gadopentetato de dimeglumina y gadodiamida), en pacientes con trastornos cerebrales o medulares conocidos o sospechados sometidos a RM del sistema nervioso central (SNC) (MH-109, MH-130) y llegó a la conclusión de que los estudios realizaron una comparación enmascarada de las imágenes de RM obtenidas con dos MCGd y obtuvieron resultados a favor de Multihance en función del aspecto más brillante de las imágenes, pero no reflejaron ninguna diferencia en la información diagnóstica disponible ni en el impacto sobre el pensamiento diagnóstico, el abordaje del paciente o los resultados clínicos. En concreto, no se pudo demostrar que los resultados del estudio influyeran directamente en el control del paciente.

Además, respecto a la recomendación incluida en la ficha técnica de los MCGd macrocíclicos (Dotarem, Prohance y Gadovist) de utilizar una dosis más alta en los estudios de imagen del SNC para mejorar la visualización y la angiografía, pero no en los estudios de imagen de todo el cuerpo, el PRAC consideró que las diferencias clínicamente relevantes de rendimiento diagnóstico entre Multihance y los MCGd macrocíclicos deben estar respaldadas por pruebas sólidas procedentes de estudios clínicos comparativos y no por una comparación entre las fichas técnicas aprobadas, lo que podría presentar ciertas limitaciones.

En cuanto a la alegación de un menor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares con Multihance, el PRAC consideró que ni los datos preclínicos ni los clínicos existentes indican diferencias en el riesgo cardiovascular (incluida la prolongación del QT) entre los medios de contraste en la fase tardía del estudio de imagen del hígado.

Hipersensibilidad

A la vista de una posible diferencia en la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad, el PRAC señaló que se trata de reacciones conocidas y poco frecuentes con todos los MCGd. A pesar de que se utiliza en todo el mundo, las reacciones adversas graves son raras; la urticaria es la manifestación más frecuente. La mortalidad es sumamente baja. En los pacientes con antecedentes de alergias farmacológicas puede aumentar el riesgo, aunque sigue siendo muy bajo. Una prueba de punción cutánea podría facilitar la identificación de un MCGd alternativo. También se puede administrar premedicación con antihistamínicos y corticosteroides. En general, toda instalación de radiodiagnóstico debe contar con los fármacos y el equipo necesario, así como con personal con experiencia en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

A la vista de las diferencias en las reacciones de hipersensibilidad con Omniscan en comparación con otros MCGd, basadas en los metanálisis realizados con los datos epidemiológicos existentes, el PRAC consideró que estas diferencias son demasiado sutiles para influir en la relación riesgo/beneficio, y que serían necesarios ensayos clínicos extremadamente amplios para confirmar una diferencia estadística en la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad. Los participantes en la reunión de expertos *ad hoc* compartieron esta misma opinión.

FSN

En lo que se refiere al riesgo de FSN, aunque el PRAC se basó en la valoración previa y en la clasificación del riesgo de FSN con los distintos MCGd, el PRAC consideró que el riesgo de FSN contribuye al perfil de seguridad de los MCGd y se tiene en cuenta en la valoración del perfil de seguridad global de estos productos y el consiguiente impacto sobre su relación riesgo/beneficio.

Evaluación nacional

En cuanto a la referencia a las evaluaciones previas realizadas a escala nacional (modificación de tipo II para ampliar las indicaciones de Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), hay que tener en cuenta que la evaluación de la solicitud de modificación se hizo en un ámbito distinto al del procedimiento de arbitraje contemplado en el artículo 31 y, por tanto, estos dos procedimientos se fundamentan en conjuntos de datos distintos; esto puede justificar unos resultados diferentes. Además, dado que la modificación finalizó paralelamente a la revisión del PRAC, se entiende que las conclusiones de la modificación son independientes del resultado de la revisión de la UE en curso.

Estudios clínicos

El PRAC mantuvo su opinión de que la realización de estudios clínicos que dilucidasen por completo el posible riesgo asociado a la acumulación de Gd en el cerebro no sería factible en un plazo de tiempo razonable. No obstante, en caso de que se llevasen a cabo estos estudios, los pacientes estarían expuestos a los riesgos mientras no se complete la investigación en curso.

Medidas de minimización del riesgo

Los TAC propusieron varias medidas de minimización del riesgo respecto a la acumulación y retención de MCGd en el cerebro de los pacientes expuestos a estos productos durante procedimientos diagnósticos:

- Actualizar la ficha técnica para que los médicos sean conscientes de la acumulación en el cerebro, reducir la exposición e informar de esta actualización.

- Complementar la información de la ficha técnica con programas de formación basados en datos científicos.
- Ampliar la posología a dosis más bajas en aplicaciones y contextos clínicos específicos en los que se haya demostrado que los avances tecnológicos son adecuados.

En primer lugar, el PRAC observó que la acumulación en el cerebro es una propiedad intrínseca a los MCGd lineales y, por tanto, la información en la ficha técnica sobre la acumulación en el cerebro de los MCGd no conllevaría una reducción de los posibles riesgos asociados a esta acumulación. Tampoco la introducción de material educativo resolvería este problema.

Además, el PRAC consideró que no es posible limitar el uso intravenoso de los MCGd lineales a ciertas indicaciones o grupos de pacientes, ya que:

- Actualmente no es posible identificar un grupo específico de pacientes que presente un menor riesgo de acumulación en el cerebro. Por ello, el posible riesgo de acumulación en el cerebro y de retención en los tejidos corporales no puede minimizarse mediante recomendaciones que contraindiquen su uso en grupos particulares (p. ej., niños, embarazadas, pacientes con insuficiencia renal, otros grupos) ni evitando su uso en pruebas o situaciones clínicas concretas, lo que incluye el uso repetido, ni limitando la reexposición a determinados productos o clases de productos. En cambio, el PRAC también señaló que en el caso de la FSN es posible identificar un grupo específico de pacientes (insuficiencia renal y pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante de hígado), y que el hecho de evitar el uso en estas poblaciones parece haber reducido el riesgo de FSN.
- Por otra parte, la implantación en la práctica de estas medidas no se considera viable en el contexto clínico. Existen dificultades prácticas en la atención clínica habitual para implantar una restricción eficaz del número de dosis administradas a lo largo de la vida de un paciente. En la práctica clínica no sería posible establecer una restricción basada en el número de dosis, ya que las exposiciones previas a los MCGd podrían no haberse documentado con tanto detalle como para especificar el tipo de MCGd utilizado. Además, es posible que la información sobre la frecuencia y el momento de las administraciones no esté registrada íntegramente en la historia clínica del paciente consignada por el radiólogo y/o no se encuentre accesible para los radiólogos o médicos generales contactados en el futuro, bien porque el paciente haya cambiado varias veces de radiólogo/médico general debido a cambios de residencia o bien por otros motivos.
- Aunque se restringiera el uso de los MCGd lineales, siempre habría pacientes en el resto de la población expuestos al riesgo de daños, sin que se conozca un umbral de seguridad para la retención de gadolinio desquelado en el cerebro y en otros tejidos corporales. Además, no es posible definir un plazo de tiempo durante el que no haya tiempo de que se manifieste un posible acontecimiento adverso.

Por tanto, a la vista de las pruebas relativas a la acumulación de Gd en el cerebro con sus posibles efectos perjudiciales y a la acumulación de Gd en otros tejidos con el riesgo asociado identificado, y teniendo en cuenta que las medidas de minimización del riesgo menos restrictivas son inviables o insuficientes para reducir el riesgo de acumulación de gadolinio en el cerebro y otros tejidos hasta un nivel aceptable, el PRAC consideró que la suspensión de la autorización de comercialización de los MCGd lineales para uso intravenoso era la medida más adecuada para reducir los riesgos asociados a estos productos.

Consulta a expertos

El PRAC consideró que era necesaria una segunda reunión de expertos *ad hoc* para tratar algunos de los aspectos que formaban parte de los motivos detallados enviados por Bracco y GE Healthcare.

En general, los expertos manifestaron una divergencia de opiniones acerca de las medidas de minimización del riesgo.

Un grupo de expertos (incluido el representante de los pacientes) respaldó la recomendación del PRAC (es decir, suspender los MCGd lineales salvo Primovist y Magnevist intraarticular) y su justificación, con la excepción de la suspensión de Multihance para estudios de imagen del hígado, al no existir MCGd macrocíclicos para esta indicación y al no estar disponible Primovist en un Estado miembro. También se mencionó que actualmente apenas hay dudas entre los expertos específicamente acerca del uso de MCGd macrocíclicos en la práctica clínica, y que el problema de seguridad actual con los MCGd parte del uso clínico de los MCGd lineales.

Otro grupo de expertos sostuvo la opinión de que los MCGd macrocíclicos son más estables y, por tanto, preferibles como medios de contraste de primera línea. En cambio, no estaban a favor de la suspensión de los MCGd lineales, que algunos radiólogos podrían preferir por sus características técnicas en determinadas situaciones (p. ej., estudios de imagen de la mama o del cerebro), sobre todo en enfermedades que no precisen la realización frecuente de estudios de imagen, o que podrían usarse como MCGd «de segunda línea». Además, conforme a este punto de vista, sería importante complementar esta estrategia con iniciativas para informar mejor a los profesionales sanitarios, sobre todo a los que solicitan las pruebas de imagen, acerca de la elección de los medios de contraste en función de las diferentes situaciones e indicaciones, de modo que aumenten los conocimientos generales del análisis de riesgo/beneficio.

También hubo una posición intermedia en el grupo de expertos que expresó la opinión de que los medios lineales no deberían suspenderse, sino que deberían usarse los MCGd macrocíclicos como medio de contraste de primera línea (excepto en el caso del hígado), a menos que los TAC proporcionen datos relevantes de ensayos clínicos que indiquen que se obtienen unos mejores resultados en la evaluación de los pacientes con los MCGd lineales que con los macrocíclicos.

En relación con todos los medios de contraste con Gd, los expertos afirmaron que debían aplicarse los principios generales de «tan bajo como sea razonablemente posible» (ALARA, por sus siglas en inglés) y que se debe minimizar la exposición a todos los MCGd, ya sea mediante la reducción de la dosis o mediante el uso de métodos diagnósticos alternativos cuando sea posible.

Las conclusiones detalladas de la reunión pueden consultarse en el documento adjunto 11 al informe de evaluación del PRAC.

Relación riesgo/beneficio final

MCGd lineales

Teniendo en cuenta las pruebas de la acumulación de los MCGd en el cerebro, el hecho de que los compuestos lineales se hayan detectado en el cerebro en cantidades muy superiores a las de los compuestos macrocíclicos y de que permanezcan en el cerebro durante más tiempo, y considerando la toxicidad del Gd demostrada en estudios preclínicos, las importantes preocupaciones sobre el posible daño neurológico, el depósito en otros tejidos y sus posibles riesgos y los riesgos identificados asociados al uso de los MCGd lineales (incluido el riesgo de FSN y de placas asociadas al gadolinio), y a la vista del perfil de seguridad global de estos productos, el PRAC mantuvo su conclusión de que el beneficio obtenido en el realce de las imágenes de RM con los MCGd lineales intravenosos no supera los riesgos conocidos y potenciales de estos productos.

El PRAC también analizó los dos MCGd lineales ácido gadoxético (Primovist) y ácido gadobénico (Multihance). Estos productos son captados por el hígado, por lo que tienen utilidad clínica para obtener imágenes de lesiones hepáticas poco vascularizadas, sobre todo en la fase tardía, que no puede estudiarse de forma adecuada con medios sin captación hepática y, por tanto, permiten el diagnóstico temprano de enfermedades potencialmente mortales. Por ello, el PRAC consideró que los beneficios del ácido gadobénico y del ácido gadoxético son mayores que sus riesgos en el contexto de la obtención de imágenes del hígado en fase tardía. No obstante, el PRAC consideró que la utilidad clínica que supera los riesgos relacionados con la acumulación de gadolinio se limita a la obtención de imágenes del hígado en fase tardía, por lo que el PRAC recomendó que la indicación del ácido gadobénico se limite exclusivamente a este uso. El PRAC señaló que el ácido gadoxético solo está indicado para la obtención de imágenes hepáticas.

MCGd macrocíclicos

A la vista del escaso potencial de retención de gadolinio en los tejidos, de su estabilidad y de su bajo riesgo de desquelación, el PRAC mantuvo su recomendación de que los beneficios de los MCGd macrocíclicos son mayores que sus riesgos. El PRAC recomendó restringir su uso a la dosis más baja que permita un realce suficiente para los fines diagnósticos e introducir las advertencias pertinentes en la información sobre el producto para reducir al mínimo la posibilidad de acumulación de gadolinio en el cerebro y en otros órganos y tejidos.

MCGd por vía intraarticular

El PRAC también mantuvo su conclusión de que los beneficios de la presentación intraarticular del MCGd lineal Magnevist son mayores que sus riesgos (sujeta a posibles cambios en la información sobre el producto), ya que se administra en dosis muy bajas y presenta un riesgo mínimo de acumulación en los tejidos.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- Los datos de estabilidad, así como los estudios *in vitro* y preclínicos, demuestran que los medios de contraste que contienen gadolinio (MCGd) lineales liberan gadolinio a partir de sus ligandos en mayor medida que los MCGd macrocíclicos.
- Se ha medido el gadolinio presente en el cerebro, tanto de forma indirecta en estudios que demuestran un aumento de la intensidad de la señal, como de forma directa en estudios que miden la concentración de gadolinio mediante espectrometría de masas, incluidos métodos que permiten su localización en el cerebro (LA-ICP-MS) y la diferenciación de las especies de Gd (GPC-MS).
- Según los datos preclínicos, tanto los MCGd lineales como los macrocíclicos son capaces de distribuirse en el cerebro. Sin embargo, los MCGd lineales quedan retenidos y persisten durante un año o más. Los MCGd macrocíclicos solo muestran un aumento transitorio de Gd en el cerebro y experimentan una depuración temprana.
- Aunque aún no se ha demostrado que la acumulación de gadolinio en el cerebro provoque efectos adversos neurológicos, como trastornos cognitivos o del movimiento, se dispone de escasos datos de seguridad a largo plazo. Es verosímil la aparición de efectos perjudiciales y una posible interacción con procesos patológicos a la vista de los datos de estabilidad que corroboran una desquelación de los MCGd lineales *in vivo* y de la toxicidad conocida del gadolinio no quelado. Se ha observado toxicidad en otros tejidos donde hay acumulación (como FSN y placas en la piel) y en datos preclínicos.
- También se ha notificado la acumulación de gadolinio en varios tejidos como el hígado, el riñón, el músculo, la piel y el hueso en estudios preclínicos y clínicos. Las pruebas sugieren una sólida correlación entre la capacidad de liberación del gadolinio de su ligando y el grado de retención en estos tejidos y órganos.
- Los MCGd lineales se asocian a un riesgo significativo de FSN, aunque las medidas actuales de minimización del riesgo parecen ser eficaces conforme a las notificaciones espontáneas de reacciones adversas.
- Además de la FSN, también existen indicios de que la exposición a los MCGd lineales se asocia a otras consecuencias perjudiciales, en concreto placas cutáneas asociadas al gadolinio.
- No se considera factible la realización en un plazo de tiempo razonable de estudios clínicos, tanto observacionales como intervencionistas, que diluciden por completo las serias dudas acerca de los posibles efectos neurológicos. Esto es debido a la gran variedad de posibles resultados de interés, a la necesidad de un seguimiento a largo plazo y a la heterogeneidad de la población de pacientes que se someten a RM.
- El PRAC evaluó las opciones ofrecidas para las medidas de minimización del riesgo. Sin embargo, al no existir un grupo específico de pacientes con un menor riesgo de acumulación en el cerebro ni haberse identificado un valor umbral para la acumulación en el cerebro, la restricción del uso de MCGd lineales a ciertas indicaciones o a ciertos grupos de pacientes no se consideró adecuada. El PRAC también concluyó que existen dificultades prácticas para implantar una restricción eficaz del número de dosis administradas a lo largo de la vida de un paciente.
- El PRAC consideró que el riesgo asociado a los MCGd lineales de uso intravenoso ácido gadobénico (en todas sus indicaciones excepto los estudios de imagen del hígado), gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida, teniendo en cuenta sus perfiles de seguridad en conjunto,

incluido el posible riesgo adicional de lesiones por acumulación en el cerebro y otros tejidos, es superior a los beneficios.

- El PRAC tuvo en cuenta que los MCGd lineales para uso intravenoso Multihance (ácido gadobénico) y Primovist (ácido gadoxético) son captados por el hígado, por lo que tienen utilidad clínica para obtener imágenes de lesiones hepáticas poco vascularizadas, sobre todo en la fase tardía, que no puede estudiarse de forma adecuada con medios sin captación hepática y, por tanto, permiten el diagnóstico temprano de enfermedades potencialmente mortales. Por ello, el PRAC consideró que los beneficios del ácido gadobénico y del ácido gadoxético son mayores que los riesgos de estos productos en el contexto de la obtención de imágenes del hígado en fase tardía.
- En cuanto al uso de Magnevist (ácido gadopentético) en inyección intraarticular, a la vista de las bajas dosis utilizadas, la escasa posibilidad de exposición repetida en un mismo paciente y la ausencia de pruebas de acumulación cerebral, el PRAC consideró que los beneficios de este producto superan sus riesgos.

A la vista de estos datos, el PRAC concluyó que:

La relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen gadobutrol intravenoso, ácido gadotérico, gadoteridol, ácido gadoxético y ácido gadobénico intravenoso en la indicación de obtención de imágenes del hígado, ácido gadotérico intraarticular y ácido gadopentético intraarticular es favorable, siempre que se introduzcan los siguientes cambios en la información sobre el producto:

- Modificación de los términos de la autorización de comercialización del MCGd lineal de uso intraarticular ácido gadopentético (Magnevist) y de los MCGd lineales de uso intravenoso ácido gadoxético (Primovist) y ácido gadobénico (Multihance) con cambios en las secciones 4.1, 4.2, 4.4 y 5.2 de la ficha técnica, incluida la eliminación de indicaciones.
- Modificación de los términos de la autorización de comercialización de los MCGd macrocíclicos (gadoteridol [Prohance], gadobutrol [Gadovist], ácido gadotérico [Dotarem y Artirem]) con cambios en las secciones 4.1 y 4.2 de la ficha técnica.

La relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen ácido gadobénico intravenoso (en todas las indicaciones excepto la obtención de imágenes del hígado), gadodiamida, ácido gadopentético (presentación IV) y gadoversetamida ha dejado de ser favorable, por lo que deben suspenderse estas autorizaciones de comercialización.

Para el levantamiento de la suspensión, el PRAC recomendó que los TAC debían presentar pruebas de:

- Beneficios con relevancia clínica que actualmente no se hayan establecido en ninguna población o indicación identificadas y que superen los riesgos asociados al producto, o
- Que el producto (modificado o no) no experimente una desquelación significativa y no produzca una retención de gadolinio en los tejidos humanos, incluido el cerebro.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Explicación detallada de los motivos científicos de las divergencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CHMP, tras evaluar la recomendación del PRAC, considera necesario presentar las siguientes aclaraciones relativas a los motivos y recomendaciones del PRAC:

Respecto a la afirmación sobre la depuración temprana de los macrocíclicos en el sentido de que «los MCGd macrocíclicos solo muestran un aumento transitorio de Gd en el cerebro y experimentan una depuración temprana», el CHMP consideró suficiente reflejar la observación de que las determinaciones de gadolinio en el cerebro durante periodos prolongados mostraron diferencias entre los MCGd lineales y macrocíclicos en lo que se refiere a la acumulación con el tiempo. Por tanto, no se mantiene esta afirmación.

Asimismo, el CHMP consideró la afirmación sobre el posible daño asociado a la acumulación de gadolinio en el cerebro: *«Aunque no se ha demostrado que la acumulación de gadolinio en el cerebro provoque efectos adversos neurológicos, como trastornos cognitivos o del movimiento, se dispone de escasos datos de seguridad a largo plazo. Es posible la aparición de efectos perjudiciales y la interacción con los procesos patológicos a la vista de los datos que corroboran la desquelación de los MCGd lineales in vivo y de la toxicidad conocida del gadolinio no quelado según los datos preclínicos.»* Teniendo en cuenta la exposición prolongada y la ausencia de desenlaces adversos clínicos o preclínicos debidos a la acumulación de gadolinio en el cerebro, el CHMP consideró que estos efectos perjudiciales y la posible interacción con procesos patológicos es «posible» más que «verosímil», ya que esto último implicaría una mayor posibilidad de daño; por este mismo motivo, también se eliminó la palabra «aún».

El motivo que hace referencia a las placas cutáneas, *«además de la FSN, también existen indicios de que la exposición a los MCGd lineales se asocia a otras consecuencias perjudiciales, en concreto, placas cutáneas asociadas al gadolinio»*, se fundamenta en un número reducido de casos, por lo que el CHMP no lo consideró un motivo relevante para la suspensión de algunos MCGd lineales para uso IV.

En cuanto a la condición para levantar la suspensión de que los TAC proporcionen pruebas *«de que el producto (modificado o no) no experimente una desquelación significativa y no produzca una retención de gadolinio en los tejidos humanos, incluido el cerebro»*, el CHMP coincide en general con la propuesta, aunque considera necesario aclarar el significado de esta condición para evitar malentendidos. Por ello, se eliminará la mención «humanos, incluido el cerebro» de la condición.

Además, el CHMP aprovecha para aclarar que las toxicidades del gadolinio no quelado comentadas en el apartado preclínico de los motivos científicos se han observado con MCGd en la piel y otros tejidos (dando lugar a FSN y placas cutáneas) y se consideran relacionadas con el gadolinio liberado a partir del quelato. Además, el CHMP observó que los cambios que deben introducirse en el prospecto de Multihance (ácido gadobénico) no se han implantado por completo en el informe de evaluación del PRAC; la redacción correcta aparece en el Anexo a este dictamen.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- Los datos de estabilidad, así como los estudios *in vitro* y preclínicos, demuestran que los medios de contraste que contienen gadolinio (MCGd) lineales liberan gadolinio a partir de sus ligandos en mayor medida que los MCGd macrocíclicos.
- Se ha medido el gadolinio presente en el cerebro, tanto de forma indirecta en estudios que demuestran un aumento de la intensidad de la señal, como de forma directa en estudios que miden la concentración de gadolinio mediante espectrometría de masas, incluidos métodos que permiten su localización en el cerebro (LA-ICP-MS) y la diferenciación de las especies de Gd (GPC-MS).
- Según los datos preclínicos y clínicos, tanto los MCGd lineales como los macrocíclicos son capaces de distribuirse en el cerebro. Sin embargo, tras la utilización de medios lineales, el gadolinio se retiene durante más tiempo en concentraciones cuantificables y persiste durante al menos un año.
- Aunque no se ha demostrado que la acumulación de gadolinio en el cerebro provoque efectos adversos neurológicos, como trastornos cognitivos o del movimiento, se dispone de escasos datos de seguridad a largo plazo. Es posible la aparición de efectos perjudiciales y la interacción con los procesos patológicos a la vista de los datos que corroboran la desquelación de los MCGd lineales *in vivo* y de la toxicidad conocida del gadolinio no quelado según los datos preclínicos.
- También se ha notificado la acumulación de gadolinio en varios tejidos como el hígado, el riñón, el músculo, la piel y el hueso en estudios preclínicos y clínicos. Las pruebas sugieren una sólida correlación entre la capacidad de liberación del gadolinio de su ligando y el grado de retención en estos tejidos y órganos.
- Los MCGd lineales se asocian a un riesgo significativo de FSN, aunque las medidas actuales de minimización del riesgo parecen ser eficaces conforme a las notificaciones espontáneas de reacciones adversas.
- No se considera factible la realización en un plazo de tiempo razonable de estudios clínicos, tanto observacionales como intervencionistas, que dilucidan por completo las serias dudas acerca de los posibles efectos neurológicos. Esto es debido a la gran variedad de posibles resultados de interés, a la necesidad de un seguimiento a largo plazo y a la heterogeneidad de la población de pacientes que se someten a RM.
- El CHMP evaluó las opciones ofrecidas para las medidas de minimización del riesgo. Sin embargo, al no existir un grupo específico de pacientes con un menor riesgo de acumulación en el cerebro ni haberse identificado un valor umbral para la acumulación en el cerebro, la restricción del uso de MCGd lineales a ciertas indicaciones o a ciertos grupos de pacientes no se consideró adecuada. El CHMP también concluyó que existen dificultades prácticas para implantar una restricción eficaz del número de dosis administradas a lo largo de la vida de un paciente.
- El CHMP consideró que el riesgo asociado a los MCGd lineales de uso intravenoso ácido gadobénico (en todas sus indicaciones excepto los estudios de imagen del hígado), gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida, teniendo en cuenta sus perfiles de seguridad en conjunto, incluido el posible riesgo adicional de lesiones por acumulación en el cerebro y otros tejidos, es superior a los beneficios.
- El CHMP tuvo en cuenta que los MCGd lineales para uso intravenoso Multihance (ácido gadobénico) y Primovist (ácido gadoxético) son captados por el hígado, por lo que tienen utilidad clínica para obtener imágenes de lesiones hepáticas poco vascularizadas, sobre todo en la fase tardía, que no puede estudiarse de forma adecuada con medios sin captación hepática y, por tanto, permiten el

diagnóstico temprano de enfermedades potencialmente mortales. Por ello, el CHMP consideró que los beneficios del ácido gadobénico y del ácido gadoxético son mayores que los riesgos de estos productos en el contexto de la obtención de imágenes del hígado en fase tardía.

- En cuanto al uso de Magnevist (ácido gadopentético) en inyección intraarticular, a la vista de las bajas dosis utilizadas, la escasa posibilidad de exposición repetida en un mismo paciente y la ausencia de pruebas de acumulación cerebral, el CHMP consideró que los beneficios de este producto superan sus riesgos.

Conclusiones generales

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen gadobutrol intravenoso, ácido gadotérico, gadoteridol, ácido gadoxético, ácido gadobénico intravenoso en la indicación de obtención de imágenes del hígado, ácido gadotérico intraarticular y ácido gadopentético intraarticular sigue siendo favorable, siempre que se introduzcan modificaciones en la información sobre el producto

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen gadobutrol intravenoso, ácido gadotérico, gadoteridol, ácido gadoxético, ácido gadobénico intravenoso en la indicación de obtención de imágenes del hígado, ácido gadotérico intraarticular y ácido gadopentético intraarticular.

Además, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos intravenosos que contienen gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida ha dejado de ser favorable.

Por todo ello, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos intravenosos que contienen gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida.

Para levantar la suspensión de los medicamentos intravenosos que contienen gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida, los titulares de las autorizaciones de comercialización deberán proporcionar pruebas de:

- Beneficios con relevancia clínica que actualmente no se hayan establecido en ninguna población o indicación identificadas y que superen los riesgos asociados al producto, o
- Que el producto (modificado o no) no experimente una desquelación significativa y no produzca una retención de gadolinio en los tejidos.

Asimismo, el CHMP convino en que los TAC deben informar a los profesionales sanitarios mediante una CDPS conjunta, medida con la cual los TAC mostraron su conformidad.