

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

In conformità all'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP ha preso in considerazione la raccomandazione del PRAC adottata il 6 luglio 2017.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Contesto

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio (gadolinium containing contrast agents, GdCA) sono complessi di gadolinio paramagnetico (III) con diversi tipi di chelanti organici. Essi sono utilizzati per migliorare l'impregnazione contrastografica nella risonanza magnetica per immagini (RMI) e nell'angio risonanza magnetica (angio-RM). I GdCA si possono differenziare in base alla loro struttura: lineare (gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadobenico, acido gadoxetico, gadoversetamide) o macrociclica (gadoteridolo, gadobutrolo, acido gadoterico) e in base alla carica complessiva sul complesso formato (ionica o non ionica).

In un precedente deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE finalizzato nel 2010, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) è giunto alla conclusione che l'uso di GdCA è associato al rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (nephrogenic systemic fibrosis, NSF), una sindrome grave e potenzialmente fatale che comporta fibrosi della cute, delle articolazioni e degli organi interni in pazienti affetti da danno renale. Il CHMP ha concluso che il rischio di NSF è diverso per i differenti mezzi di contrasto contenenti gadolinio, il che comporta la classificazione di GdCA in tre gruppi di rischio per la NSF (rischio alto, rischio medio e rischio basso).

Dalla finalizzazione del deferimento, sono stati pubblicati svariati studi su animali e su esseri umani che mostrano l'accumulo di gadolinio in seguito alla somministrazione di GdCA in tessuti quali fegato, rene, muscolo, cute e osso. Inoltre, recenti pubblicazioni hanno mostrato che il gadolinio si accumula anche nel cervello.

A gennaio 2016, nell'ambito di una procedura PSUSA, il PRAC ha revisionato tutta la letteratura disponibile e i dati correlati all'accumulo di gadolinio nel cervello e ha raccomandato la rimozione, dalle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) di tutti i GdCA, delle dichiarazioni che i prodotti non superano la barriera ematoencefalica intatta. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono anche stati invitati ad aggiornare le specifiche di sicurezza nei piani di gestione del rischio per questi prodotti allo scopo di rispecchiare questi risultati. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che la conoscenza in merito all'accumulo nel cervello e alle sue conseguenze cliniche richiedevano ulteriori indagini nel contesto appropriato, e ha richiesto pertanto una revisione a livello UE.

Il 9 marzo 2016, la Commissione europea ha quindi presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni riguardanti il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti gadolinio e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati disponibili relativi alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali contenenti gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadobenico, acido gadoxetico, gadoteridolo, gadobutrolo, acido gadoterico e gadoversetamide nell'ambito della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

Benefici

Il beneficio dei GdCA è stato dimostrato sulla base della loro capacità di migliorare la qualità delle immagini delle RMI rispetto a scansioni RMI senza mezzo di contrasto, supportando la performance diagnostica di tali scansioni nel rilevamento della malattia, nella prognosi e nella gestione del paziente allo scopo di ottenere uno specifico esito clinico. L'impregnazione contrastografica si è dimostrata importante per la visualizzazione dell'anatomia, della fisiologia e della funzionalità di molte aree differenti dell'organismo e degli organi interni come parte di un iter diagnostico che prende in esame una vasta gamma di malattie inclusi cancro, malattie infiammatorie e affezioni degenerative.

Le indicazioni approvate per i GdCA sono generali e si riferiscono alla scansione/imaging dell'intero corpo, comprendente tutti gli organi, tranne che per i GdCA con indicazioni mirate correlate alle specifiche proprietà fisico-chimiche che consentono l'impregnazione di caratteristiche specifiche.

Per la risonanza magnetica del fegato, alcuni GdCA consentono la possibilità di imaging in fase tardiva. Di fatto esistono due fasi di impregnazione nella RMI del fegato con GdCA:

- la fase dinamica, per la quale tutti i GdCA autorizzati possono fornire impregnazione dell'imaging del fegato;
- la fase tardiva che si basa sull'assorbimento selettivo di un GdCA da parte degli epatociti funzionanti, con risultante impregnazione e visualizzazione del parenchima epatico normale, migliorando al contempo la delimitazione e il rilevamento di lesioni come cisti e carcinomi epatocellulari.

Due GdCA lineari, l'acido gadoxetico e l'acido gadobenico, hanno dimostrato di avere un assorbimento da parte degli epatociti e sono gli unici mezzi specifici del fegato che possono fornire l'imaging sia in fase dinamica sia in quella tardiva. Questo è un beneficio clinicamente rilevante in quanto permettono impregnazione dell'immagine epatica in fase dinamica per lesioni epatiche altamente vascolarizzate e anche il rilevamento di lesioni che sono visibili solo nella fase tardiva.

L'acido gadoxetico presenta un assorbimento epatico sostanziale, viene somministrato a un basso dosaggio (0,025 mmol/kg di peso corporeo) e ha un tempo breve alla scansione in fase tardiva (20 min.). Ha dimostrato utilità clinica nella risonanza magnetica del fegato. Pertanto, si ritiene che l'acido gadoxetico apporti un beneficio aggiuntivo alla gestione dei pazienti esposti al gadolinio, che è minimizzato dalla bassa dose somministrata, dall'assorbimento epatico molto significativo e dal tempo breve alla scansione in fase tardiva.

Anche l'acido gadobenico ha mostrato di possedere utilità clinica nel fegato ed è soggetto ad assorbimento epatico ma in minore entità, richiede un alto dosaggio (0,05 mmol/kg di peso corporeo) e un tempo lungo all'inizio dell'imaging in fase tardiva (40 min.).

Inoltre, due GdCA, l'acido gadopentetico e l'acido gadoterico, sono autorizzati come formulazioni per somministrazione intra-articolare per l'artrografia con risonanza magnetica e sono in grado di evidenziare lesioni specifiche. Questi vengono somministrati in basse concentrazioni, circa 200 volte inferiori rispetto all'uso endovenoso di GdCA, e la possibilità per i pazienti di ricevere un gran numero di esposizioni ripetute è inferiore per l'indicazione di artrografia con risonanza magnetica rispetto alle indicazioni per il prodotto endovenoso.

Rischi

Dati non clinici

Tossicità del gadolinio non chelato

Studi non clinici hanno dimostrato che il gadolinio non chelato è tossico con effetti che comprendono necrosi cellulare, fibrosi e lesioni correlate a deposito di minerali. Uno studio in vitro sui neuroni di ratto ha riportato citotossicità indotta da gadolinio causata da lesione ossidativa. Inoltre, sono state osservate tossicità da GdCA in altri organi, come i reni (con conseguente NSF) e la cute (con conseguenti placche cutanee), che sono ritenute correlate al gadolinio rilasciato dal chelato.

Deposito di gadolinio nel cervello

Attualmente esiste una quantità cumulativa di evidenze in letteratura sul fatto che il gadolinio si depositi nel cervello. Esistono molteplici pubblicazioni in modelli di ratti che hanno dimostrato un'impregnazione del segnale T1-pesato nei nuclei cerebellari profondi (DCN) - l'equivalente del nucleo dentato (DN) negli esseri umani - dopo la somministrazione dei mezzi lineari. L'impregnazione dopo gadobenato dimeglumina (Multihance) o gadopentetato dimeglumina (Magnevist) è apparsa in modo più progressivo rispetto a gadodiamide. Tale impregnazione non è stata osservata con gadoterato meglumina (Dotarem).

Ulteriori studi hanno cercato di delineare e quantificare la quantità del deposito di gadolinio nel cervello. In studi sui ratti, il Gd residuo rilevato nel cervello dei ratti dopo somministrazione ripetuta di GdCA lineari era presente in almeno 3 forme distinte: piccole molecole solubili, presumibilmente GdCA intatto, macromolecole solubili e, in misura maggiore, una forma insolubile. Le frazioni solubili nel cervello di animali che avevano ricevuto i mezzi lineari contenevano una percentuale di macromolecole; non sono state rilevate macromolecole legate al gadolinio nel cervello di animali che avevano ricevuto mezzi macrociclici. La maggiore quantità di gadolinio reperita dal tessuto cerebrale di ratto è stata rilevata con gadodiamide, seguito da gadobenato e da gadopentetato.

Uno studio sui ratti ha confermato anche il risultato che il livello dose-dipendente del Gd nel cervello per i mezzi lineari era probabilmente correlato alla dose cumulativa piuttosto che a regimi a singola dose grande o a piccole dosi ripetute.

I dati ottenuti da studi non clinici al microscopio elettronico (ME) sul tessuto cerebrale hanno fornito anche evidenza di depositi di Gd filamentosi elettrodensi nelle regioni in cui è stata osservata iperintensità T1 successivamente a dosaggio con gadodiamide.

L'evidenza non clinica mostra anche un potenziale per il rilascio di gadolinio dal ligando chelante nel cervello con GdCA lineari; il potenziale di rilascio dal ligando chelante non si osserva nei GdCA macrociclici. Si ipotizza che il gadolinio legato a macromolecole abbia una più alta relassività e sia in grado di generare un segnale T1-pesato a bassa concentrazione.

Le forme molecolari precise del legame macromolecolare solubile di Gd non sono note ma è plausibile che le macromolecole si leghino a uno ione Gd^{3+} dechelato.

L'aumentato potenziale di rilascio di gadolinio nel cervello è prevedibile con i mezzi lineari, i quali hanno inferiore stabilità cinetica e termodinamica e sono quindi più predisposti a rilasciare gadolinio nell'ambiente tissutale. È ragionevole ipotizzare che il gadolinio possa dechelarsi dai GdCA lineari e legarsi a macromolecole nei cervelli umani in modo analogo a quanto osservato nei cervelli di roditori.

Durata della ritenzione di gadolinio nel cervello

Per i mezzi lineari valutati in studi non clinici l'intensità del segnale T1 nel DCN ha dimostrato di persistere per almeno 1 anno senza alcuna riduzione di intensità. Ripetuti studi sulla tossicità di gadodiamide hanno mostrato che i livelli bassi assoluti di gadolinio nel cervello si osservavano a 1 settimana dopo il dosaggio. I livelli rimanevano bassi a 20 settimane e non si osservava alcuna ulteriore riduzione alla settimana 50; questo suggerisce che è possibile una ritenzione di gadolinio nel cervello a lungo termine senza evidenza di clearance fino a 1 anno. La presenza di Gd nel cervello a seguito dell'ultima somministrazione di altri mezzi lineari, acido gadopentetico e acido gadobenico, si è mantenuta sullo stesso livello dopo lo stesso periodo.

Con mezzi macrociclici è stato osservato solo un aumento transitorio dell'intensità del segnale T1 e della concentrazione di gadolinio (misurato mediante ICP-MS¹, che quindi non distingue la forma molecolare di Gd). Un altro studio ha mostrato che a un anno, i livelli di Gd nel cervello in seguito alla somministrazione di acido gadoterico, un mezzo macrociclico, sono più di 30 volte inferiori rispetto a quelli di gadodiamide (lineare).

Un altro studio ha mostrato che la somministrazione di GdCA lineari, gadodiamide e acido gadobenico, direttamente nel liquido cerebrospinale (CSF) ha determinato un aumento dell'intensità del segnale nel DCN nei ratti fino a 5 settimane dopo la somministrazione. Il mezzo macrociclico gadobutrolo non ha mostrato iperintensità dopo questo periodo di tempo.

Pertanto i dati mostrano che i mezzi lineari sono depositati nel cervello e vengono trattenuti e persistono fino a un anno o più a lungo. I dati sembrano suggerire che anche i mezzi macrociclici si depositano nel cervello ma mostrano solo un aumento temporaneo di Gd e sono soggetti a un dilavamento precoce.

Dati clinici

Accumulo nel cervello

L'impregnazione del DN e del globus pallidus (GP) in scansioni senza mezzo di contrasto dopo precedente uso di GdCA lineari è stato osservato nel corso di molteplici studi sull'uomo. Numerosi studi hanno mostrato una correlazione tra il numero di esposizioni a GdCA lineari e i cambiamenti di intensità del segnale. Questa relazione rafforza ulteriormente l'interpretazione degli studi di RMI come evidenza che l'accumulo di gadolinio nel cervello è causalmente correlato all'esposizione a GdCA.

L'impregnazione del segnale T1 è stato documentato in diversi studi non clinici e clinici, e ha dimostrato che i dati su topi, ratti ed esseri umani concordano e questo conferma la robustezza dei risultati relativi agli incrementi d'intensità del segnale.

Sono stati effettuati studi RMI più recenti che hanno documentato incrementi di intensità del segnale nel cervello in associazione ai GdCA macrociclici; ciò suggerisce che anche questi mezzi possono depositare gadolinio nel cervello. Tuttavia, questi studi presentano limitazioni significative (ad es. gli studi non hanno potuto escludere l'esposizione a GdCA lineare prima del periodo di studio) e pertanto non stabiliscono una relazione causale con mezzi macrociclici.

I dati in campioni di tessuto post mortem hanno mostrato che la massima concentrazione di gadolinio nel cervello è stata osservata in pazienti soggetti a diverse esposizioni di gadodiamide; questo suggerisce che il numero di dosi ricevute ha avuto un impatto sul deposito di gadolinio. Lo studio ha anche rilevato che le variazioni di intensità del segnale erano fortemente correlate con la quantità di gadolinio rilevata mediante ICP-MS.

¹ ICP-MS: Spettrometria di massa a plasma accoppiato induttivamente

Le conseguenze cliniche a lungo termine di tale ritenzione di gadolinio sono attualmente non note. Sebbene non siano stati ancora dimostrati effetti neurologici avversi causati dall'accumulo di gadolinio nel cervello, i dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati. Effetti dannosi e potenziale interazione con i processi della malattia sono plausibili alla luce dei dati di stabilità che suggeriscono la dechelazione di mezzi lineari in vivo e la nota tossicità del gadolinio non chelato. Sulla base della conoscenza della funzione delle aree cerebrali interessate (compresi DN e GP), questi effetti includerebbero effetti sulle abilità motorie fini o compromissione cognitiva, in particolare nei casi di malattia neurologica in corso che potrebbe mascherare detti eventi. Questi effetti potrebbero essere ritardati e leggeri.

Inoltre, vi è la preoccupazione che il deposito di gadolinio possa peggiorare le malattie infiammatorie esistenti, in quanto è stato osservato un accumulo nelle lesioni infiammatorie. Ciò è stato discusso con esperti clinici all'interno di un meeting ad hoc di un gruppo di esperti, i quali hanno confermato una possibile associazione; tuttavia, ciò non è stato ancora dimostrato. Gli esperti hanno anche affermato che è plausibile che le conseguenze cliniche avverse possano essere associate alla ritenzione di gadolinio nel cervello.

Vi è anche la preoccupazione che i depositi di gadolinio in alcuni tessuti, in particolare le ossa, possano essere rilasciati in una seconda fase, ad esempio con la perdita di densità ossea in età avanzata o durante la gravidanza/allattamento, esponendo i pazienti a ulteriore distribuzione sistemica di gadolinio.

Impatto del danno renale

La maggiore via di escrezione dei GdCA è quella renale e i tempi di eliminazione prolungati dovuti a una funzionalità renale gravemente ridotta possono teoricamente aumentare il potenziale di accumulo nel tessuto cerebrale.

I dati disponibili sugli esseri umani supportano la conclusione che, nonostante la funzionalità renale ridotta non sia una preconditione necessaria agli incrementi dell'iperintensità del segnale nel cervello, tale insufficienza renale aumenta di fatto il grado di accumulo nel cervello e l'iperintensità del segnale.

È inoltre noto che il danno renale aumenta la ritenzione di Gd a lungo termine nei ratti ed è in linea con la propensione dei GdCA a rilasciare Gd in vivo. La somministrazione ripetitiva di gadodiamide nei ratti con insufficienza nella funzione renale è stata associata a un aumento dell'ipersegnale T1 nei nuclei cerebellari profondi rispetto ai controlli con funzionalità renale normale.

Pertanto si può concludere che il danno renale non è un requisito per il deposito di Gd; tuttavia, può aumentare la quantità di Gd depositato nel cervello.

Altri aspetti legati alla sicurezza

Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Il rilascio di gadolinio in pazienti con danno renale grave può determinare la fibrosi sistemica nefrogenica (nephrogenic systemic fibrosis, NSF), una sindrome grave e potenzialmente fatale che comporta fibrosi della cute, delle articolazioni e degli organi interni. Tutti i GdCA vengono eliminati per via renale in una misura che varia dal 50 % per l'acido gadoxetico al 100 % per la maggior parte degli altri membri della stessa classe. L'eliminazione di GdCA è pertanto ridotta in pazienti con disfunzione renale. Un tempo di eliminazione prolungato in pazienti con danno renale e il rilascio di gadolinio da GdCA sono i principali fattori che contribuiscono allo sviluppo della NSF.

I prodotti contenenti gadolinio sono stati stratificati per categoria di rischio per la NSF, e le informazioni sul prodotto riportano avvertenze e restrizioni sull'uso dei prodotti a più alto rischio di NSF

in pazienti con funzionalità renale ridotta, compresi la controindicazione relativa ai prodotti ad alto rischio di NSF in pazienti con danno renale grave o lesione renale acuta (AKI) e il suggerimento riguardante il passaggio all'utilizzo di prodotti a basso rischio.

I GdCA lineari sono associati a un rischio significativo di NSF. Le attività di minimizzazione del rischio implementate sembrano essere efficaci sulla base di revisioni annuali di segnalazioni di casi clinici spontanei.

Ipersensibilità

Ipersensibilità o reazioni anafilattoidi con GdCA possono manifestarsi con una gamma di segni clinici e sintomi. Molti di questi sono reazioni comuni ma tipicamente non gravi, come eruzione cutanea, orticaria e rossore. Il tasso assoluto di reazioni di ipersensibilità con GdCA è basso ed è compreso tra circa lo 0,01 % e lo 0,001 % negli studi che hanno valutato i tassi di reazioni di ipersensibilità. La grande maggioranza di queste reazioni sono non gravi, con una percentuale molto bassa di pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità gravi. Non vi è una forte evidenza di una vera e propria differenza nel tasso di reazioni di ipersensibilità o altre reazioni acute associate a GdCA o di una differenza nel tasso di reazioni avverse al farmaco con esito fatale in tutta la classe.

Placche associate a gadolinio

Placche associate a gadolinio con corpi sclerotici in istologia sono state segnalate con alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio in pazienti che non presentavano altri sintomi o segni di fibrosi sistemica nefrogenica.

Fattibilità di studi clinici

Il PRAC ha preso in considerazione la possibilità di condurre studi clinici al fine di affrontare in modo completo le serie preoccupazioni in merito a eventuali effetti neurologici. Si ritiene che tali studi presentino scarsa probabilità di fattibilità considerata l'eterogeneità della popolazione di pazienti che si sottopone alla RMI.

Gli studi clinici osservazionali hanno delle limitazioni perché i metodi di misurazione degli esiti neurologici avversi, cognitivi e motori, potrebbero non essere acquisiti dai metodi standard o non essere regolarmente misurati e, inoltre, potrebbero non essere né affidabili né validi.

Studi clinici interventistici che mettano a confronto diversi prodotti potrebbero essere considerati non etici.

Il disegno di un eventuale futuro studio clinico per analizzare la sicurezza a lungo termine di GdCA nei pazienti richiederebbe un numero elevato di pazienti per poter avere una potenza sufficiente che rilevi piccoli effetti avversi sulle abilità cognitive (disturbi cognitivi) o sulle abilità fisiche (abilità motorie fini). Tali studi sulla sicurezza a lungo termine sono scarsamente fattibili entro un periodo di tempo ragionevole.

Attività di minimizzazione del rischio

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di accumulo di Gd nel cervello e il potenziale danno associato in relazione ai GdCA lineari, il PRAC ha preso in considerazione delle opzioni per le attività di minimizzazione del rischio quali avvertenze nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, controindicazioni e altre attività aggiuntive di minimizzazione del rischio.

Sulla base dei dati disponibili, non può essere identificato alcun gruppo specifico di pazienti che non manifesti ritenzione di Gd nel cervello, in quanto si ritiene che sia i bambini sia gli adulti mostrino un

accumulo di Gd nel cervello. Anche il PRAC non è stato in grado di definire una soglia di sicurezza per l'esposizione al gadolinio e per la ritenzione di gadolinio nel cervello, né di definire un periodo di tempo durante il quale un potenziale effetto avverso abbia il tempo di manifestarsi.

Pertanto, il PRAC ha ritenuto che la restrizione dell'uso di GdCA lineari per determinate indicazioni o per determinati gruppi di pazienti non sia giustificata e lasci comunque i pazienti esposti al rischio di accumulo di gadolinio nel cervello; inoltre tali attività di minimizzazione del rischio, come le avvertenze nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o altre controindicazioni, non limiterebbero l'esposizione ai GdCA lineari in quanto non è stato stabilito un livello di sicurezza relativo all'accumulo di gadolinio nel cervello.

Il PRAC ha anche ritenuto di limitare il numero di dosi per i pazienti e ha concluso che vi sono delle difficoltà pratiche nel limitare il numero di dosi in quanto non è possibile accertare quale mezzo di contrasto era stato precedentemente somministrato ai pazienti, e non sarebbe possibile assicurare una effettiva restrizione del numero di dosi somministrate durante l'intera vita di un paziente.

Rapporto rischi/benefici

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio lineare endovenoso (GdCA)

In considerazione: (a) dell'evidenza che suggerisce che i GdCA lineari rilasciano Gd dalle loro molecole di ligandi chelanti a causa della bassa stabilità cinetica e termodinamica; (b) della nota tossicità di gadolinio non chelato; (c) dei dati che supportano la capacità dei GdCA lineari di distribuirsi e accumularsi nel cervello; (d) del fatto che i mezzi lineari vengono trattenuti e persistono nel cervello fino a un anno o più a lungo; e (e) del deposito in altri tessuti con danno correlato; il PRAC ha ritenuto che vi siano ragionevoli e serie preoccupazioni emerse in merito al potenziale danno neurologico associato all'accumulo di gadolinio nel cervello. Considerate le aree cerebrali interessate (compresi DN e GP), i potenziali effetti neurologici includerebbero effetti sulle abilità motorie fini o compromissione cognitiva, in particolare in pazienti con malattia neurologica in corso che potrebbe mascherare detti eventi.

Allo scopo di affrontare le serie preoccupazioni per i potenziali effetti neurologici, il PRAC ha preso in considerazione la fattibilità di studi clinici di sicurezza, sia osservazionali sia interventistici, e ha concluso che questi non sono fattibili entro un ragionevole periodo di tempo.

Inoltre, poiché non è stato possibile identificare uno specifico gruppo di pazienti con minor rischio di accumulo nel cervello o una soglia di sicurezza per la ritenzione nel cervello, la restrizione dell'uso di GdCA lineari per certe indicazioni o per certi gruppi di pazienti è stata considerata come non appropriata. Anche la restrizione del numero di dosi somministrate durante l'intera vita di un paziente solleva difficoltà pratiche e pertanto non è efficace.

Perciò, considerando le serie preoccupazioni per il potenziale danno neurologico, per il deposito in altri tessuti e i relativi rischi potenziali, e per i rischi già identificati associati all'uso di GdCA lineari (compreso il rischio significativo di NSF e di placche associate a gadolinio), il PRAC ha ritenuto che il beneficio dato dall'impregnazione delle immagini della RM non sia superiore ai rischi noti e potenziali di questi prodotti.

Il PRAC ha anche preso in considerazione i due GdCA lineari, acido gadoxetico e acido gadobenico, nell'indicazione di risonanza magnetica del fegato. Questi prodotti presentano un assorbimento da parte degli epatociti e possono fornire, oltre all'imaging in fase dinamica, anche un imaging in fase tardiva per le lesioni epatiche altamente vascolarizzate e il rilevamento di lesioni che sono visibili solo nella fase tardiva.

Per l'acido gadobenico, gli studi disponibili non stabiliscono differenze di rilassività, qualità dell'immagine e performance tecnica. L'acido gadobenico è soggetto ad assorbimento epatico. Tuttavia, considerata l'entità dell'assorbimento epatico, l'alta dose (0,05 mmol/kg di peso corporeo) richiesta e i tempi lunghi di inizio dell'imaging in fase tardiva (40 min.), il PRAC ha ritenuto che il beneficio di prodotti contenenti acido gadobenico in tutte le indicazioni autorizzate, compresa la risonanza magnetica del fegato, non sia superiore ai rischi potenziali e identificati associati all'uso di questo prodotto.

Per quanto riguarda l'agente lineare, acido gadoxetico, che ha mostrato utilità clinica nella risonanza magnetica del fegato, considerato il suo assorbimento epatico sostanziale, la sua somministrazione a basse dosi (0,025 mmol/kg di peso corporeo) e il tempo breve alla scansione in fase tardiva (20 min.), il PRAC ha ritenuto che esso apporti un beneficio aggiuntivo alla gestione dei pazienti esposti a gadolinio, che è ridotto al minimo in virtù della bassa dose somministrata e del tempo breve in fase tardiva. Pertanto il beneficio dell'acido gadoxetico è superiore al rischio.

GdCA macrociclici

I GdCA macrociclici hanno un potenziale molto basso di ritenzione del gadolinio nei tessuti, sono molto stabili e presentano un basso rischio di dechelazione. Mentre con questi mezzi è stato osservato a breve termine accumulo in termini di incrementi d'intensità del segnale T1 e di gadolinio misurato nel cervello (probabilmente in forma di molecola di GdCA intatta), la persistenza a lungo termine nel cervello non è stata osservata. Per questi prodotti, il PRAC ha ritenuto che il rischio possa essere gestito attraverso la restrizione dell'uso, il più basso dosaggio in grado di fornire un'impregnazione sufficiente per scopi diagnostici e appropriate avvertenze nelle informazioni sul prodotto allo scopo di ridurre al minimo il potenziale di accumulo di gadolinio nel cervello e in altri organi e tessuti.

Inoltre, i mezzi macrociclici sono associati a un basso rischio di NSF.

Considerato quanto sopra, il PRAC ha ritenuto che i benefici dei mezzi macrociclici siano superiori ai rischi.

GdCA intra-articolari

I prodotti intra-articolari contenenti acido gadopentetico e acido gadoterico sono somministrati a dosi molto basse e presentano un rischio basso di accumulo nei tessuti. Inoltre, l'uso ripetuto di questi prodotti è molto improbabile. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che i benefici di questi prodotti sono superiori ai rischi.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC in occasione della riunione del PRAC di marzo 2017, due titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Bracco e GE Healthcare) hanno espresso il loro disaccordo rispetto all'iniziale raccomandazione del PRAC.

Il PRAC ha confermato di aver preso in considerazione la totalità dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nel contesto della procedura di deferimento iniziale. Ciononostante, e date le motivazioni dettagliate fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

Conclusioni del PRAC sui motivi del riesame

Il PRAC ha preso in considerazione i motivi dettagliati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di questa procedura di riesame e i dati scientifici alla base di tali motivi.

Accumulo di Gd nel cervello

Per quanto concerne l'affermazione che virtualmente il Gd non viene liberato dal gadodiamide nell'organismo, il PRAC ha osservato che a 37 °C nel siero umano il Gd viene rapidamente dissociato dal suo chelante in vitro (Frenzel et al. 2008). Il PRAC ha ritenuto altamente improbabile che il rilascio di Gd dal gadodiamide sia più lento in vivo che in vitro. Una stabilità più elevata in vivo che in vitro richiederebbe l'occorrenza di mezzi stabilizzanti in vivo, ma il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha fornito nessuna evidenza conclusiva che confermi incrementi della stabilità del complesso di Gd nell'organismo.

Molte preparazioni, specialmente di mezzi di contrasto basati su Gd lineari, contengono agente chelante libero in eccesso allo scopo di catturare rapidamente il Gd liberato. Questo indica chiaramente che la potenziale dechelazione nell'organismo è un fenomeno riconosciuto. Il rilascio spontaneo di Gd dal proprio chelante, la competizione di Gd con altri metalli (ad es. in aree ricche di metallo nel cervello) e la competizione del chelante con altri chelanti (ad es. macromolecole) sono eventi che si possono verificare nell'organismo. In particolare, zinco, rame e ferro (Frenzel et al., 2008) sono descritti come metalli competitivi che possono liberare Gd; glicosaminoglicani come l'eparina possono legarsi a Gd e pertanto rimuoverlo dal suo chelante farmacologico. Questi effetti possono essere riprodotti in vitro e diminuiranno ulteriormente la stabilità del complesso GdCA in vivo.

Per quanto riguarda la validità di uno studio di distribuzione ex vivo da parte di Frenzel et al (2017), il PRAC ha riconosciuto che lo studio non contribuisce alla comprensione su quale sia esattamente la forma in cui i mezzi di contrasto basati su Gd vengano depositati nell'organismo; tuttavia, il PRAC ha ritenuto che lo studio confermi, in linea con altri studi, che i chelanti lineari contribuiscono all'accumulo di una più elevata quantità di Gd e che vi sia una differenza tra i chelanti lineari e quelli macrociclici in relazione al legame con macromolecole insolubili. Pertanto, un legame piuttosto debole dei chelanti lineari con il Gd risulta ovvio in vari esperimenti (compresi Port et al 2009, Sieber et al 2008), e questo rende improbabile che il complesso sia totalmente stabile in vivo.

Per quanto riguarda l'affermazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che i GdCA lineari non causano maggiore ritenzione marcata di Gd e non hanno un rilascio più lento dai tessuti cerebrali rispetto ai GdCA macrociclici, il PRAC ha ritenuto che lo studio di McDonald et al. (2017), che conferma l'iperintensità di T1 nel nucleo dentato laterale del ratto, 1 settimana dopo la somministrazione di mezzi macrociclici (Gadovist e Prohance), presenti diversi punti deboli:

- è stato rilevato solamente un tenue segnale in una regione del cervello che McDonald et al. hanno ipotizzato essere il nucleo dentato (DN), ma questa indicazione non è convincente considerate le immagini mostrate.
- La forma e la dimensione del segnale T1 è marcatamente differente dalla forma del segnale riportato in due altre pubblicazioni recenti (Jost et al., 2016, and Robert et al., 2015), e non è totalmente chiaro se la regione del segnale evidenziato corrisponda effettivamente al DN oppure ad altre regioni nel cervello.
- La ritenzione di Gd è stata studiata piuttosto presto (una settimana) dopo la cessazione del trattamento, pertanto il Gd rilevato potrebbe non rappresentare la forma di deposito a lungo termine. Smith et al. 2017 ha descritto che il Gd depositato diminuisce già dopo una settimana, pertanto ovviamente esiste una quantità temporanea depositata che è differente dal materiale che persiste a lungo termine.
- Il livello di Gd nel tessuto è piuttosto alto e molto variabile in animali di controllo trattati con soluzione salina. Tutti gli animali avrebbero dovuto ricevere acqua dalla stessa fonte.

- Inoltre, dopo la somministrazione di GdCA sono stati rilevati mediante microscopia elettronica in trasmissione (TEM) depositi densi in vari tessuti, che sono stati considerati come depositi di Gd. Non è del tutto chiaro quanto fosse affidabile il metodo di quantificazione di Gd nel tessuto.
- Alti livelli di Gd con elevata variabilità interindividuale sono stati rilevati nei controlli trattati con soluzione salina. Gli autori non sono stati in grado di fornire una spiegazione solida in merito. Occorre considerare che McDonald et al. (2017) hanno riportato un deposito di Gd molto ridotto. Tuttavia, essi hanno descritto il risultato TEM di accumuli elettrodensi nei tessuti di animali trattati con ProHance che in un primo momento si ipotizzava fossero depositi di Gd, ovviamente perché erano somiglianti ad essi. Ciononostante, ulteriori analisi non hanno rivelato la presenza di Gd, pertanto si è ipotizzato un basso livello di Gd nel tessuto e non si è indagato su cosa potessero essere queste strutture dense. Inoltre la deviazione standard del contenuto di Gd nel cervello era straordinariamente alta per Gadovist. Queste osservazioni lasciano la possibilità che il metodo utilizzato per la determinazione di Gd non sia affidabile in determinate circostanze.

In presenza di tali incertezze, non è possibile trarre conclusioni sul diverso o simile comportamento dei diversi mezzi di contrasto studiati da McDonald e al.

Il PRAC ha anche notato che McDonald et al. avevano testato alte dosi di GdCA (20 x 2,5 mmol) e che la durata dello studio in confronto è breve (ad es. le dosi totali testate da Frenzel et al 2017 erano la metà rispetto a quelle di McDonald et al (10x2,5 mmol), mentre il periodo di tempo all'ultimo campionamento di tessuto in Frenzel et al 2017 era di 24 giorni, mentre in McDonald 2017 era di 7 giorni.)

Pertanto, il PRAC ha ritenuto che lo studio di McDonald non modificava le precedenti conclusioni e ha osservato che questo punto di vista è anche supportato dal gruppo di esperti ad hoc interpellato il 19 giugno.

Inoltre, basse concentrazioni di mezzi lineari contenenti gadolinio e mezzi macrociclici sono state rilevate in studi non clinici e clinici mediante spettrometria di massa. In studi non clinici (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; studi non pubblicati del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio), i livelli erano tipicamente circa 10 volte superiori con mezzi lineari.

I dati ottenuti da studi clinici post-mortem sono eterogenei ed è pertanto difficile confrontare i livelli. Tuttavia, questi dati devono essere considerati nel contesto degli studi non clinici che mostrano livelli più elevati di gadolinio nel tessuto cerebrale dopo esposizione a GdCA lineari, rispetto all'esposizione a GdCA macrociclici. L'evidenza non clinica mostra anche un potenziale per il rilascio di gadolinio dal ligando chelante nel cervello con GdCA lineari ma non con GdCA macrociclici (Frenzel et al. 2017).

Sulla base delle attuali conoscenze in merito al deposito di gadolinio nel cervello, sono stati rilevati composti lineari nel cervello con una grandezza più elevata rispetto ai composti macrociclici e questi sembrano essere depositati in una forma che non consente un rapido dilavamento. I composti lineari pertanto persistono in modo particolare nel cervello. Il risultato clinico (ad es. Radbruch et al.) che i mezzi macrociclici non causano iperintensità T1 nel cervello è stato replicato da altri gruppi e può quindi essere considerato come sostanziato.

Riassumendo, il PRAC ha ritenuto che non vi siano nuove argomentazioni che possano modificare in modo convincente i precedenti punti di vista riguardanti la dechelazione di Gd e pertanto la bassa stabilità dei complessi GdCA lineari i quali giocano un ruolo maggiore nel deposito nei tessuti.

Tossicità dell'accumulo di Gd nel cervello

La tossicità dei GdCA è stata principalmente attribuita alla dissociazione di Gd dai complessi chelati. Questa dissociazione è ritenuta essere correlata a differenze di stabilità dei complessi tra i vari tipi di GdCA (Spencer et al. 1997). Gli ioni di lantanidi come il gadolinio possono legarsi a enzimi che si legano a Ca^{2+} e interferire con i canali del calcio a causa della competizione con il Ca^{2+} nei processi cellulari e biochimici, e questo può portare ad effetti biologici avversi (Sherry et al. 2009).

Per quanto riguarda gli studi non clinici, il gadolinio non chelato nella forma di cloruro di gadolinio ha dimostrato di essere tossico con effetti che comprendono necrosi cellulare, fibrosi e lesioni correlate a deposito di minerali (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), e uno studio in vitro sui neuroni di ratto ha riportato citotossicità indotta da gadolinio causata da lesione ossidativa (Xia et al. 2011).

Considerati i dati osservazionali disponibili che ad oggi non hanno confermato un rischio correlato all'accumulo di Gd nel cervello, il PRAC ha ritenuto che:

- la significatività dello studio di Welk et al. (2016) è limitata e la conclusione secondo la quale i risultati non indicano un'associazione tra l'esposizione a GdCA e lo sviluppo del parkinsonismo è prematura. Tuttavia, lo studio dimostra la complessità e le difficoltà associate all'obiettivo di analizzare effetti neurologici potenziali;
- i risultati dello studio Mayo Clinic Study of Ageing (MCSA) (McDonald et al. 2017, manoscritto in preparazione), sono limitati a causa delle ridotte dimensioni del campione, del follow-up relativamente breve in relazione agli effetti potenziali a lungo termine, della mancanza di discussione della sensibilità degli endpoint previsti in merito al rilevamento di potenziali effetti avversi, della mancanza di complete informazioni dettagliate sui metodi statistici e sulla loro robustezza e del fatto che essi sono generalmente troppo limitati per fornire una garanzia sulla sicurezza dell'uso di GdCA.

In considerazione di quanto sopra, e dell'affermazione di mancanza di evidenza clinica della neurotossicità dovuta a gadolinio depositato, il PRAC ha ritenuto che, poiché le conseguenze cliniche della ritenzione di gadolinio nel cervello sono attualmente non note o rimangono non chiare, assenti o limitate, le informazioni ottenute dalle segnalazioni di casi non possano essere considerate come evidenza che tale tossicità non si verifichi.

Le regioni del cervello con il maggiore potenziale di accumulo sono il nucleo dentato e il globus pallidus. Si tratta di aree coinvolte nella regolazione del movimento volontario e involontario; gli eventi avversi possono comprendere eventi come atassia, tremori e altri disturbi del movimento. Gli effetti avversi potrebbero essere ritardati e leggeri, compresi effetti sulle abilità motorie fini o compromissione cognitiva, in particolare nei casi di malattia neurologica in corso.

Indicazioni organo-specifiche per Omniscan

In considerazione dell'affermazione riguardante l'indicazione cardiaca di Omniscan, il PRAC ha evidenziato che l'obiettivo primario della risonanza magnetica in caso di perfusione cardiaca è il rilevamento dell'ischemia miocardica in pazienti con sospetta malattia coronarica o cardiomiopatia. L'imaging della perfusione in MRI viene tipicamente eseguito sia a riposo sia durante stress farmacologico (ad esempio con adenosina o dipiridamolo), e utilizza una tecnica di imaging dinamico nella quale l'intensità del segnale nel miocardio viene valutata durante il passaggio del bolo di contrasto. La risonanza magnetica cardiaca comprendente la perfusione e l'impregnazione tardiva dell'imaging offre informazioni rilevanti in termini di tessuto vitale in vari disturbi cardiovascolari, necessarie per l'elaborazione e la gestione di queste patologie.

Per quanto riguarda l'affermazione che gadodiamide (Omniscan) abbia un'unica indicazione nella risonanza magnetica di perfusione del miocardio, il PRAC ha ritenuto che l'indicazione di RMI di tutto il corpo comprenda l'imaging del cuore, incluso l'imaging di perfusione del miocardio.

Queste conclusioni sono in linea con il parere degli esperti, espresso in occasione di un meeting di esperti ad hoc, ovvero che i mezzi lineari e macrociclici possono essere utilizzati in modo intercambiabile per l'imaging cardiaco e che non vi è alcuna differenza stabilita o presunta nella loro utilità clinica.

Indicazioni popolazione-specifiche per Multihance

Per quanto riguarda l'utilizzo di Multihance nella popolazione pediatrica, è stato notato che mentre il carcinoma epatocellulare e le lesioni metastatiche sono frequenti nella popolazione adulta, le patologie epatiche nei bambini sono piuttosto diffuse che focali, mentre i tumori sono rari. Il PRAC ha concluso che sulla base dei dati disponibili, Multihance può continuare a essere utilizzato in pazienti pediatrici per la risonanza magnetica del fegato in fase tardiva.

Maggiore rilassività di Multihance

Per quanto riguarda la dichiarazione di maggiore rilassività di Multihance risultante in una migliore impregnazione dell'immagine e una performance diagnostica migliore rispetto ad altri GdCA, è stato notato che la maggiore rilassività, la quale determina un segnale più forte e un'immagine più limpida, non si traduce automaticamente in differenze di performance diagnostica. Pertanto, la conclusione che vi sono differenze significative e clinicamente rilevanti nella performance diagnostica tra due GdCA deve essere supportata da un'evidenza robusta derivante da studi clinici che comprendono prove di un esito clinico e una gestione del paziente migliori, cosa che attualmente è mancante; l'impatto sul pensiero diagnostico e sulla gestione del paziente non è stato provato.

Di fatto, il PRAC ha considerato i risultati di due confronti incrociati intra-individuali di 0,1 mmol/kg di peso corporeo con Multihance versus 0,1 mmol/kg di peso corporeo di due comparatori attivi (gadopentato dimeglumina e gadodiamide), in pazienti con patologia cerebrale o spinale nota o sospetta sottoposti a RMI del sistema nervoso centrale (CNS) (MH-109, MH-130) e ha concluso che gli studi stavano utilizzando un paragone in cieco delle immagini di RMI ottenute con due GdCA affiancati che hanno prodotto risultati a favore di Multihance sulla base di immagini più limpida, ma che non rispecchiavano alcuna differenza nelle informazioni diagnostiche disponibili o l'impatto sul pensiero diagnostico, sulla gestione del paziente o sull'esito clinico. In particolare è stato affermato che l'influenza sulla gestione del paziente non era dimostrata direttamente dai risultati dello studio.

Inoltre, per quanto riguarda il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei GdCA macrociclici (Dotarem, Prohance e Gadovist) che raccomandano una dose più elevata nell'imaging del SNC per migliorare la visualizzazione e l'angiografia ma non nell'imaging di tutto il corpo, il PRAC ha ritenuto che le differenze clinicamente rilevanti nella performance diagnostica tra Multihance e i mezzi macrociclici debba essere supportata da un'evidenza robusta di studi clinici comparativi piuttosto che da un confronto dei riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati, il quale può presentare delle limitazioni.

Per quanto riguarda l'affermazione di un rischio inferiore di eventi avversi cardiovascolari di Multihance, il PRAC ha ritenuto che i dati non clinici, così come i dati clinici disponibili, non indichino una differenza nel rischio cardiovascolare (compreso il prolungamento del QT) per i mezzi della risonanza magnetica del fegato in fase tardiva.

Ipersensibilità

In considerazione di una potenziale differenza nella frequenza delle reazioni di ipersensibilità, il PRAC ha evidenziato che queste sono reazioni notoriamente non frequenti per tutti i GdCA. Nonostante l'uso a livello mondiale, le reazioni avverse gravi sono rare; l'orticaria è la manifestazione più comune. Gli eventi fatali sono estremamente rari. Sebbene nei pazienti con un'anamnesi di allergia ai farmaci il rischio di reazione possa essere aumentato, tale rischio è comunque molto basso. Il prick test cutaneo può facilitare l'identificazione di un GdCA alternativo. Potrebbero ugualmente essere applicati medicinali preventivi con antistaminici e corticosteroidi. In generale, medicinali appropriati, attrezzature e personale esperto nella gestione delle reazioni di ipersensibilità possono essere previsti in qualsiasi ambulatorio radiologico.

In considerazione delle dichiarate differenze di reazioni di ipersensibilità con Omniscan rispetto ad altri GdCA sulla base di meta-analisi di dati epidemiologici disponibili, il PRAC ha ritenuto che queste differenze siano troppo sottili per influenzare il rapporto rischi/benefici, e che sarebbero necessarie sperimentazioni cliniche estremamente ampie per confermare una differenza statistica nella frequenza delle reazioni di ipersensibilità. Gli esperti nel corso dell'incontro ad hoc hanno condiviso questi stessi punti di vista.

NSF

Per quanto riguarda la considerazione del rischio di NSF, basandosi sulla precedente valutazione e sulla classificazione del rischio di NSF in tutti i GdCA, il PRAC ha ritenuto che il rischio di NSF contribuisca al profilo di sicurezza dei GdCA e questo viene preso in considerazione per trarre conclusioni sul completo profilo di sicurezza di questi prodotti e sull'impatto successivo sul rapporto rischi/benefici.

Valutazione nazionale

Per quanto riguarda il riferimento alla valutazione precedente condotta a livello nazionale (variazione tipo II per estendere l'indicazione di Multihance, UK/H/0234/001-002/11/038), deve essere fatto notare che la valutazione della domanda di variazione ha avuto una portata differente rispetto alla procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 e conseguentemente queste due procedure si basano su un differente insieme di dati; pertanto può essere giustificato un esito differente. Nonostante ciò, poiché la variazione è stata conclusa in parallelo alla revisione del PRAC, le conclusioni sulla variazione sono state considerate come prive di pregiudizio dell'esito della revisione UE in corso.

Studi clinici

Il PRAC ha mantenuto il suo punto di vista sul fatto che condurre studi clinici per affrontare completamente il rischio potenziale associato all'accumulo di Gd nel cervello non sarebbe fattibile entro un ragionevole periodo di tempo. Nel caso in cui questi studi dovessero essere tuttavia effettuati, i pazienti sosterranno i rischi finché non fosse completata la ricerca in corso.

Attività di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito diverse proposte di attività di minimizzazione del rischio in merito all'accumulo e alla ritenzione di GdCA nel cervello di pazienti esposti a questi mezzi durante le procedure diagnostiche:

- aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per informare il medico dell'accumulo nel cervello e ridurre l'esposizione e comunicare tale aggiornamento;

- integrare le informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con programmi educazionali basati sull'evidenza;
- estendere la posologia a dosaggi più bassi in specifiche applicazioni e ambienti clinici laddove i progressi nella tecnologia abbiano mostrato che ciò è appropriato.

Innanzitutto, il PRAC ha osservato che l'accumulo nel cervello è una proprietà intrinseca dei GdCA lineari endovenosi e pertanto, le informazioni sull'accumulo nel cervello all'interno del riassunto delle caratteristiche del prodotto non porterà a una riduzione dei potenziali rischi associati a tale accumulo. Inoltre l'introduzione di materiale educazionale non affronterebbe questo problema.

In secondo luogo, il PRAC ha ritenuto che non sia possibile limitare l'uso dei GdCA lineari endovenosi a certe indicazioni o a certi gruppi di pazienti in quanto:

- non è possibile attualmente identificare un gruppo specifico di pazienti a minore rischio di accumulo nel cervello. Pertanto, il rischio potenziale di accumulo nel cervello e la ritenzione nei tessuti dell'organismo non possono essere ridotti al minimo da raccomandazioni che ne sconsiglino l'uso in gruppi particolari (ad es. bambini, donne in gravidanza, pazienti con danno renale, altri gruppi) o evitando l'uso per particolari scansioni o ambienti clinici, compresi l'uso ripetuto o la riduzione dell'esposizione ripetuta a certi mezzi o classi di prodotto. Il PRAC ha anche notato che al contrario, per la NSF potrebbe essere identificato uno specifico gruppo di pazienti (pazienti con insufficienza renale e pazienti nel periodo perioperatorio di trapianto del fegato), ed evitare l'uso in queste popolazioni sembra avere minimizzato il rischio di NSF.
- L'attuazione pratica di queste misure inoltre non è considerata fattibile in ambito clinico. Vi sono difficoltà pratiche nella vita quotidiana clinica per quando riguarda l'attuazione di una restrizione del numero di dosi somministrate durante l'intera vita di un paziente. La restrizione del numero di dosi potrebbe non essere possibile nella pratica clinica, perché precedenti esposizioni ai GdCA potrebbero non essere state registrate a sufficienza in merito al tipo di GdCA utilizzato. Inoltre, la frequenza e i tempi delle applicazioni potrebbero non essere stati completamente registrati nei file radiologici dei pazienti e/o resi accessibili al radiologo o al medico generico contattato successivamente, perché il paziente ha cambiato radiologo/medico generico molte volte a causa di un cambio di residenza o per altre ragioni.
- La restrizione dell'uso di GdCA lineari lascerà comunque ancora i pazienti della popolazione rimanente esposti al rischio di danno, senza conoscere una soglia di sicurezza per la ritenzione nel cervello e in altri tessuti dell'organismo del gadolinio dechelato. Inoltre, non è possibile definire un periodo di tempo durante il quale potenziali effetti avversi non abbiano il tempo di manifestarsi.

Pertanto, in considerazione dell'evidenza riguardante l'accumulo di Gd nel cervello e i plausibili effetti dannosi, e l'accumulo di Gd in altri tessuti e il rischio correlato identificato, e considerando che attività meno restrittive di minimizzazione del rischio non sono fattibili o non sono sufficienti a portare il rischio di accumulo di gadolinio nel cervello e in altri tessuti a un livello accettabile, il PRAC ha ritenuto che la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei GdCA lineari endovenosi sia la misura più appropriata per mitigare i rischi correlati a questi prodotti.

Consultazione di esperti

Il PRAC ha ritenuto che fosse garantito un secondo meeting di esperti ad hoc per affrontare alcuni degli aspetti che fanno parte delle motivazioni dettagliate presentate da Bracco e da GE Healthcare.

Globalmente, gli esperti hanno espresso punti di vista divergenti riguardanti le attività di minimizzazione del rischio.

Un gruppo di esperti (compreso il rappresentante dei pazienti) ha sostenuto le raccomandazioni del PRAC (ovvero la sospensione dei mezzi lineari oltre a Primovist e Magnevist intra-articolare) e la sua motivazione logica, fatta eccezione per la sospensione di Multihance per la risonanza magnetica del fegato in assenza di mezzi macrociclici per questa indicazione e in mancanza della disponibilità di Primovist in uno degli Stati membri. È stato anche fatto presente che vi è attualmente una piccola preoccupazione tra gli esperti (ammesso che vi sia) specificamente per l'uso di mezzi macrociclici nella pratica clinica, e l'attuale preoccupazione relativa alla sicurezza che riguarda tutti i GdCA emerge dall'uso clinico di GdCA lineari.

Un altro gruppo di esperti ha supportato il punto di vista che i mezzi macrociclici siano più stabili e preferibili come mezzi di contrasto di prima linea. Tuttavia, essi non sono a favore della sospensione dei mezzi lineari, i quali potrebbero essere preferiti da alcuni radiologi per le loro caratteristiche tecniche in alcune condizioni (ad es. imaging del seno o del cervello), specialmente in condizioni che non richiedono procedure di risonanza magnetica frequenti, o potrebbero essere utilizzati come mezzi di "seconda linea". Inoltre, sulla base di questo punto di vista, sarebbe importante integrare questa strategia con degli sforzi per informare meglio gli operatori sanitari, in particolare i medici che richiedono la risonanza magnetica, sulla scelta dei mezzi di contrasto in base alle diverse condizioni e indicazioni; questo per permettere una maggiore consapevolezza generale dell'analisi dei rischi e dei benefici.

Vi è stata anche una posizione intermedia all'interno del gruppo di esperti, i quali hanno espresso il punto di vista che i mezzi lineari non dovrebbero essere sospesi ma che i mezzi macrociclici dovrebbero essere utilizzati come mezzi di contrasto di prima linea (eccezione fatta per il fegato), a meno che i dati delle sperimentazioni rilevanti prodotte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indichino chiaramente esiti superiori di gestione del paziente con l'utilizzo dei loro mezzi lineari rispetto ai mezzi macrociclici.

Per tutti i mezzi di contrasto contenenti Gd, gli esperti hanno affermato che si deve utilizzare il principio generale "quanto più basso possibile" (As Low As Reasonably Achievable, ALARA) e che l'esposizione a tutti i GdCA deve essere ridotta al minimo, sia riducendo la dose, sia utilizzando metodi diagnostici alternativi, se possibile.

Le conclusioni dettagliate emerse dal meeting si trovano nell'allegato 11 della relazione di valutazione del PRAC.

Rapporto finale rischi/benefici

GdCA lineari

Considerata l'evidenza dell'accumulo di GdCA nel cervello, il fatto che nel cervello sono stati rilevati composti lineari in quantità molto maggiore rispetto ai composti macrociclici e che essi persistono nel cervello per un periodo più lungo, e considerata la tossicità del Gd mostrata in studi non clinici, le serie preoccupazioni relative a un potenziale danno neurologico, al deposito in altri tessuti e relativi rischi potenziali e ai rischi identificati associati all'uso dei GdCA lineari (compreso il rischio di NSF e di placche associate al gadolinio), e considerato l'intero profilo di sicurezza di questi mezzi, il PRAC ha mantenuto la propria conclusione che il beneficio dato dall'impregnazione delle immagini di RM di mezzi lineari endovenosi non sia superiore ai rischi noti e potenziali di questi prodotti.

Il PRAC ha anche preso in considerazione i due GdCA lineari, acido gadoxetico (Primovist) e acido gadobenico (Multihance). Questi prodotti sono soggetti ad assorbimento epatico e hanno quindi un'utilità clinica per le lesioni epatiche scarsamente vascolarizzate, specialmente nella risonanza magnetica in fase tardiva, che non possono essere adeguatamente studiate con mezzi privi di assorbimento epatico e pertanto questi prodotti permettono la diagnosi precoce di malattie

potenzialmente fatali. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che i benefici dell'acido gadobenico e dell'acido gadoxetico siano superiori ai rischi nel contesto della risonanza magnetica del fegato in fase tardiva. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che l'utilità clinica sia superiore ai rischi correlati all'accumulo di gadolinio limitatamente alla risonanza magnetica del fegato in fase tardiva e pertanto ha raccomandato che l'indicazione dell'acido gadobenico sia limitata a tale uso solamente. Il PRAC ha fatto presente che l'acido gadoxetico ha come indicazione solamente la risonanza magnetica del fegato.

GdCA macrociclici

In considerazione del potenziale molto basso di ritenzione di gadolinio nei tessuti, della loro stabilità e del basso rischio di dechelazione, il PRAC ha confermato la propria raccomandazione che i benefici dei mezzi macrociclici siano superiori ai rischi. Il PRAC ha raccomandato la limitazione dell'uso al più basso dosaggio in grado di fornire un'impregnazione sufficiente per scopi diagnostici e appropriate avvertenze nelle informazioni sul prodotto allo scopo di ridurre al minimo il potenziale di accumulo di gadolinio nel cervello e in altri organi e tessuti.

GdCA intra-articolari

Il PRAC ha inoltre confermato le proprie conclusioni che i benefici della presentazione intra-articolare del GdCA lineare Magnevist siano superiori ai rischi (fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto) in quanto viene somministrato a dosaggi molto bassi e presenta un basso rischio di accumulo nei tessuti.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che:

- i dati sulla stabilità, così come gli studi in vitro e non clinici, mostrano che i mezzi di contrasto lineari contenenti gadolinio (GdCA) rilasciano gadolinio dalle molecole di ligandi in una quantità maggiore rispetto ai mezzi macrociclici.
- Il gadolinio è stato misurato nel cervello, sia indirettamente da studi che hanno dimostrato incrementi di intensità del segnale, sia direttamente da studi che hanno misurato le concentrazioni di gadolinio attraverso la spettrometria di massa, comprendendo metodi che permettono la localizzazione nel cervello (LA-ICP-MS) e la separazione delle specie di Gd (GPC-MS).
- Sulla base di dati non clinici, sia i mezzi lineari sia i mezzi macrociclici hanno la capacità di distribuirsi nel cervello. Tuttavia, i mezzi lineari sono trattenuti e persistono fino a un anno o più a lungo. I mezzi macrociclici mostrano un aumento solo temporaneo di Gd e sono soggetti a un dilavamento precoce.
- Sebbene non siano stati ancora dimostrati effetti neurologici avversi, come disturbi cognitivi o motori, causati dall'accumulo di gadolinio nel cervello, i dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati. Effetti dannosi e potenziale interazione con i processi della malattia sono plausibili alla luce dei dati a supporto della dechelazione di mezzi lineari in vivo e della nota tossicità del gadolinio non chelato. La tossicità è stata osservata anche in altri tessuti dove si accumula (comprese NSF, placche cutanee) e in dati non clinici.
- L'accumulo di gadolinio è stato segnalato anche in una serie di altri tessuti compresi fegato, rene, muscolo, cute e osso in studi clinici e non clinici. L'evidenza suggerisce fermamente la correlazione tra il potenziale di rilascio del gadolinio dal ligando e l'entità della ritenzione in questi tessuti e organi.
- I GdCA lineari sono associati a un rischio significativo di NSF, sebbene le attuali attività di minimizzazione del rischio sembrano essere efficaci sulla base di segnalazioni spontanee di reazione avversa al farmaco.
- Oltre alla NSF, vi è evidenza che altri esiti dannosi sono associati all'esposizione ai GdCA lineari, in particolare le placche cutanee associate al gadolinio.
- Studi clinici, sia osservazionali sia interventistici, volti ad affrontare le serie preoccupazioni per i potenziali effetti neurologici, non sono considerati fattibili entro un ragionevole periodo di tempo. Questo a causa della gamma di potenziali esiti di interesse, del requisito di follow-up a lungo termine e dell'eterogeneità della popolazione di pazienti che si sottopone a RMI.
- Il PRAC ha considerato delle opzioni per le attività di minimizzazione del rischio. Tuttavia, poiché non è stato possibile identificare un gruppo di pazienti specifico con minor rischio di accumulo nel cervello o una soglia di sicurezza per la ritenzione nel cervello, la restrizione dell'uso dei GdCA lineari per certe indicazioni o per certi gruppi di pazienti è stata considerata come non appropriata. Il PRAC ha anche concluso che vi sono difficoltà pratiche per una efficace restrizione del numero di dosi somministrate durante l'intera vita di un paziente.
- Il PRAC ha ritenuto che il rischio correlato ai GdCA endovenosi lineari, acido gadobenico (in tutte le indicazioni oltre alla risonanza magnetica del fegato), gadodiamide, acido gadopentetico, e gadoversetamide, in considerazione dell'intero profilo di sicurezza, includendo il potenziale rischio aggiuntivo di danno derivante dall'accumulo nel cervello e in altri tessuti, sia superiore ai benefici.

- Il PRAC ha ritenuto che i mezzi endovenosi lineari, Multihance (acido gadobenico) e Primovist (acido gadoxetico), sono soggetti ad assorbimento epatico e abbiano quindi un'utilità clinica per le lesioni epatiche scarsamente vascolarizzate, specialmente nella risonanza magnetica in fase tardiva, che non possono essere adeguatamente studiate con mezzi privi di assorbimento epatico e pertanto permettono la diagnosi precoce di malattie potenzialmente fatali. Perciò il PRAC ha ritenuto che i benefici dell'acido gadobenico e dell'acido gadoxetico siano superiori ai rischi correlati a questi prodotti nel contesto della risonanza magnetica del fegato.
- Per quanto riguarda Magnevist (acido gadopentetico) per iniezione intra-articolare, in considerazione della bassa dose, del limitato potenziale di esposizione ripetuta per i pazienti e di assenza dell'evidenza di accumulo nel cervello, il PRAC ha ritenuto che i benefici di questo prodotto siano superiori ai rischi.

In considerazione di quanto sopra, il PRAC ha concluso quanto segue.

Il rapporto rischi/benefici di medicinali contenenti gadobutrolo, acido gadoterico, gadoteridolo, acido gadoxetico, acido gadobenico endovenoso nell'indicazione di risonanza magnetica del fegato, acido gadoterico intra-articolare e acido gadopentetico intra-articolare sia favorevolmente soggetto a modifiche concordate delle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo):

- variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'agente lineare intra-articolare, acido gadopentetico (Magnevist), e i mezzi lineari endovenosi, acido gadoxetico (Primovist) e acido gadobenico (Multihance), con modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto ai paragrafi 4.1, 4.2, 4.4 e 5.2, comprendenti la rimozione di indicazioni;
- variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i mezzi macrociclici (gadoteridolo (Prohance), gadobutrolo (Gadovist), acido gadoterico (Dotarem e Artirem)) con modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto ai paragrafi 4.1 e 4.2.

Il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti acido gadobenico endovenoso (in tutte le indicazioni diverse dalla risonanza magnetica del fegato), gadodiamide, acido gadopentetico (presentazione EV) e gadoversetamide non è più favorevole, e queste autorizzazioni all'immissione al commercio devono essere sospese.

Per revocare la sospensione, il PRAC ha raccomandato che il titolare dell'immissione all'autorizzazione in commercio debba fornire evidenza:

- di benefici clinicamente importanti attualmente non stabiliti in una popolazione o indicazione identificata e che siano superiori ai rischi correlati a questo prodotto;
- oppure che il prodotto (potenzialmente modificato o meno) non sia soggetto a dechelazione significativa e non conduca a ritenzione di gadolinio nei tessuti, incluso il cervello umano.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CHMP, avendo considerato la raccomandazione del PRAC, ritiene che siano necessari i seguenti chiarimenti alle motivazioni e alla raccomandazione del PRAC.

In relazione all'affermazione circa il dilavamento precoce macrociclico: "i mezzi macrociclici mostrano solo un aumento temporaneo nel Gd nel cervello e sono soggetti a dilavamento precoce", il CHMP la ha ritenuta sufficiente a rispecchiare l'osservazione che le misurazioni di gadolinio nel cervello per periodi più lunghi hanno mostrato differenze tra i mezzi lineari e quelli macrociclici in termini di accumulo nell'arco del tempo. Pertanto questa affermazione non viene mantenuta.

Il CHMP ha inoltre considerato l'affermazione riguardante il potenziale danno associato all'accumulo di gadolinio nel cervello: "*sebbene non siano stati dimostrati effetti neurologici avversi, come disturbi cognitivi o motori, causati dall'accumulo di gadolinio nel cervello, i dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati. Effetti dannosi e potenziale interazione con i processi della malattia sono possibili alla luce dei dati a supporto della dechelazione di mezzi lineari in vivo e della nota tossicità del gadolinio non chelato sulla base di dati non clinici*". Considerando l'esposizione estensiva e l'assenza di esiti avversi clinici o non clinici dell'accumulo di gadolinio nel cervello, il CHMP ha ritenuto che tali effetti dannosi e tale potenziale interazione con i processi della malattia siano "possibili" piuttosto che "plausibili", in quanto plausibili implicherebbe un maggiore potenziale di danno; in questo senso è stata rimossa anche la parola "ancora".

La motivazione riguardante le placche cutanee: "*oltre alla NSF, vi è evidenza che altri esiti dannosi sono associati all'esposizione ai GdCA lineari, in particolare le placche cutanee associate al gadolinio*" si basa su un numero limitato di casi, pertanto il CHMP non lo ha considerato rilevante come motivo per la sospensione di alcuni GdCA lineari EV.

Per quanto riguarda la condizione di revoca della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sottoporrà l'evidenza "*che il prodotto (potenzialmente modificato o meno) non è soggetto a dechelazione significativa e non conduce a ritenzione di gadolinio nei tessuti, incluso il cervello umano*", il CHMP ha acconsentito in generale alla proposta; tuttavia, ha considerato necessario chiarire il significato di questa condizione per evitare fraintendimenti. Pertanto la condizione non dovrebbe citare "incluso il cervello umano."

Inoltre, il CHMP ha colto l'occasione per chiarire che le tossicità di gadolinio non chelato di cui si è detto nella sezione non clinica delle motivazioni scientifiche di cui sopra sono state osservate con GdCA nella cute e in altri tessuti (con conseguente NSF e placche cutanee), le quali sono ritenute correlate al gadolinio rilasciato dal chelato. Inoltre, il CHMP ha osservato che le modifiche al foglio illustrativo di Multihance (acido gadobenico) non sono state completamente attuate nella relazione di valutazione del PRAC; la dicitura corretta è fornita nell'allegato al presente parere.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che:

- i dati sulla stabilità, così come gli studi in vitro e non clinici, mostrano che i mezzi di contrasto lineari contenenti gadolinio (GdCA) rilasciano gadolinio dalle molecole di ligandi in una quantità maggiore rispetto ai mezzi macrociclici.
- Il gadolinio è stato misurato nel cervello, sia indirettamente da studi che hanno dimostrato incrementi di intensità del segnale, sia direttamente da studi che hanno misurato le concentrazioni di gadolinio attraverso la spettrometria di massa, comprendendo metodi che permettono la localizzazione nel cervello (LA-ICP-MS) e la separazione delle specie di Gd (GPC-MS).
- Sulla base di dati non clinici e clinici, sia i mezzi lineari sia i mezzi macrociclici hanno la capacità di distribuirsi nel cervello. Tuttavia, dopo l'uso di mezzi lineari il gadolinio è trattenuto più a lungo a livelli misurabili e persiste fino a un anno o più a lungo.
- Sebbene non siano stati dimostrati effetti neurologici avversi, come disturbi cognitivi o motori, causati dall'accumulo di gadolinio nel cervello, i dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati. Effetti dannosi e potenziale interazione con i processi della malattia sono possibili alla luce dei dati a supporto della dechelazione di mezzi lineari in vivo e della nota tossicità del gadolinio non chelato sulla base di dati non clinici.
- L'accumulo di gadolinio è stato segnalato anche in una serie di altri tessuti compresi fegato, rene, muscolo, cute e osso in studi clinici e non clinici. L'evidenza suggerisce fermamente la correlazione tra il potenziale di rilascio del gadolinio dal ligando e l'entità della ritenzione in questi tessuti e organi.
- I GdCA lineari sono associati a un rischio significativo di NSF, sebbene le attuali attività di minimizzazione del rischio sembrano essere efficaci sulla base di segnalazioni spontanee di reazione avversa al farmaco.
- Studi clinici, sia osservazionali sia interventistici, volti ad affrontare le serie preoccupazioni per i potenziali effetti neurologici, non sono considerati fattibili entro un ragionevole periodo di tempo. Questo a causa della gamma di potenziali esiti di interesse, del requisito di follow-up a lungo termine e dell'eterogeneità della popolazione di pazienti che si sottopone a RMI.
- Il CHMP ha preso in considerazione delle opzioni per le attività di minimizzazione del rischio. Tuttavia, poiché non è stato possibile identificare un gruppo di pazienti specifico con minor rischio di accumulo nel cervello o una soglia di sicurezza per la ritenzione nel cervello, la restrizione dell'uso dei GdCA lineari per certe indicazioni o per certi gruppi di pazienti è stata considerata come non appropriata. Il CHMP ha anche concluso che vi sono difficoltà pratiche per una efficace restrizione del numero di dosi somministrate durante l'intera vita di un paziente.
- Il CHMP ha ritenuto che il rischio correlato ai GdCA endovenosi lineari acido gadobenico (in tutte le indicazioni oltre alla risonanza magnetica del fegato), gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide, in considerazione dell'intero profilo di sicurezza, includendo il potenziale rischio aggiuntivo di danno derivante dall'accumulo nel cervello e in altri tessuti, sia superiore ai benefici.
- Il CHMP ha considerato che i mezzi endovenosi lineari, Multihance (acido gadobenico) e Primovist (acido gadoxetico) sono soggetti ad assorbimento epatico e abbiano quindi un'utilità clinica per le lesioni epatiche scarsamente vascolarizzate, specialmente nella risonanza magnetica in fase tardiva, le quali non possono essere adeguatamente studiate con mezzi privi di assorbimento epatico e pertanto permettono la diagnosi precoce di malattie potenzialmente fatali. Pertanto, il CHMP ha

ritenuto che i benefici dell'acido gadobenico e dell'acido gadoxetico siano superiori ai rischi correlati a questi prodotti nel contesto della risonanza magnetica del fegato.

- Per quanto riguarda Magnevist (acido gadopentetico) per iniezione intra-articolare, in considerazione della bassa dose, del limitato potenziale di esposizione ripetuta per i pazienti e di assenza dell'evidenza di accumulo nel cervello, il CHMP ha ritenuto che i benefici di questo prodotto siano superiori ai rischi.

Conclusioni generali

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici di medicinali contenenti gadobutrolo, acido gadoterico, gadoteridolo, acido gadoxetico, acido gadobenico endovenoso nell'indicazione di risonanza magnetica del fegato, acido gadoterico intra-articolare e acido gadopentetico intra-articolare resti favorevolmente soggetto a emendamenti alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti gadobutrolo, acido gadoterico, gadoteridolo, acido gadoxetico, acido gadobenico endovenoso nell'indicazione di risonanza magnetica del fegato, acido gadoterico intra-articolare e acido gadopentetico intra-articolare.

Il CHMP, inoltre, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide non sia più favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali endovenosi contenenti gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide.

Per revocare la sospensione dei medicinali endovenosi contenenti gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide, il/i titolare/i dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà evidenza:

- di benefici clinicamente importanti attualmente non stabiliti in una popolazione o indicazione identificata e che siano superiori ai rischi correlati a questo prodotto;
- oppure che il prodotto (potenzialmente modificato o meno) non sia soggetto a dechelazione significativa e non conduca a ritenzione di gadolinio nei tessuti.

Inoltre, il CHMP ha acconsentito che sia inviata una comunicazione agli operatori sanitari attraverso una DHPC congiunta da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i quali acconsentono a tale comunicazione.