

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF behandlede CHMP PRAC's anbefaling vedtaget den 6. juli 2017.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Baggrund

Kontrastmidler (GdCA'er), som indeholder gadolinium, er komplekser af paramagnetisk gadolinium (III) med forskellige typer organisk chelatdannere. De anvendes til at forbedre kontrasten i magnetisk resonansbilleddannelse (MRI) og magnetisk resonansangiografi (MRA). GdCA'er kan differentieres ved deres struktur: lineær (gadodiamid, gadopentetinsyre, gadobensyre, gadoxetsyre og gadoversetamid) eller makrocyclisk (gadoteridol, gadobutrol og gadoterinsyre) samt ved den samlede ladning på det dannede kompleks (ionisk eller ikkeionisk).

I en tidligere indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som blev afsluttet i 2010, konkluderede Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), at brugen af GdCA'er var forbundet med risikoen for nefrogen systemisk fibrose (NSF), et alvorligt og livstruende syndrom, der involverer fibrose af huden, leddene og de indre organer hos patienter med nedsat nyrefunktion. CHMP konkluderede, at risikoen for NSF er forskellig for de forskellige gadolinium-holdige kontrastmidler, hvilket fører til kategorisering af GdCA'er i tre risikogrupper for NSF (høj risiko, middel risiko og lav risiko).

Siden indbringelsens afslutning er der blevet offentliggjort flere undersøgelser hos dyr og mennesker, som viser akkumulering af gadolinium efter administration af GdCA'er i væv såsom lever, nyre, muskel, hud og knogle. Desuden har de nylige publikationer vist, at gadolinium også akkumuleres i hjernen.

Som led i en PSUSA-procedure gennemgik PRAC i januar 2016 al tilgængelig litteratur og alle data i forbindelse med akkumulering af gadolinium i hjernen og anbefalede fjernelse af udsagn fra produktinformationen for alle GdCA'er om, at lægemidlerne ikke passerer den intakte blodhjernebarriere. Indehaverne af markedsføringstilladelse blev også anmodet om at opdatere sikkerhedsspecifikationerne i risikostyringsplanerne for disse lægemidler for at afspejle disse resultater. PRAC anså imidlertid, at denne viden om hjerneakkumulering og de kliniske konsekvenser heraf skulle undersøges nærmere inden for passende rammer, hvilket derfor indebar en gennemgang på EU-plan.

Den 9. marts 2016 indledte Europa-Kommissionen en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere virkningen af de ovennævnte betænkeligheder med hensyn til benefit/risk-forholdet ved lægemidler, som indeholder gadolinium, og til at fremkomme med en anbefaling om, hvorvidt de relevante markedsføringstilladelser skal opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC gennemgik alle de tilgængelige data vedrørende sikkerhed og effekt for de lægemidler, der indeholder gadodiamid, gadopentetinsyre, gadobensyre, gadoxetsyre, gadoteridol, gadobutrol, gadoterinsyre og gadoversetamid, i proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.

Fordele

Fordelen ved GdCA'er er blevet påvist baseret på deres evne til at forbedre billedannelseskvaliteten for MRI'er sammenlignet med ikkeforbedrede MRI-scanninger ved at understøtte den diagnostiske

ydeevne af sådanne scanninger med hensyn til påvisning af sygdom, prognose og patientadministration for at opnå et bestemt klinisk resultat. Denne kontrastforbedring har vist sig at være vigtig for visualiseringen af anatomen, fysiologien og funktionaliteten af mange forskellige områder af kroppen og indre organer som del af en diagnostisk oparbejdning, der undersøger en bred vifte af sygdomme herunder cancer, inflammatoriske sygdomme og degenerative tilstande.

De godkendte indikationer for GdCA'er er generelle og relaterer til hele kropsscanningen/-billeddannelsen, som omfatter alle organer, med undtagelse af GdCA'er med målrettede indikationer relateret til de specifikke fysiske-kemiske egenskaber, der muliggør forbedringen af specifikke træk.

For billeddannelse af leveren giver visse GdCA'er mulighed for forsinket fasebilleddannelse. Faktisk er der to faser af lever-MRI-forbedring med GdCA'er:

- den dynamiske fase, hvori alle de godkendte GdCA'er kan levere forbedret billeddannelse af leveren
- den forsinkede fase, der beror på selektiv optagelse af en GdCA ved fungerende hepatocytter, hvilket resulterer i forbedring og visualisering af den normale hepatiske parenkym og samtidig forbedring af billedningen og påvisningen af læsioner, såsom cyster og hepatocellulære carcinomer.

To lineære GdCA'er - gadoxetsyre og gadobensyre - har vist sig at have en optagelse via hepatocytter og er de eneste leverspecifikke midler, der kan tilvejebringe både den dynamiske og den forsinkede fasebilleddannelse. Dette er en klinisk relevant fordel, da de muliggør forbedring af dynamisk fasebilleddannelse af leveren for meget vaskulariserede leverlæsioner foruden påvisning af læsioner, der kun er synlige i den forsinkede fase.

Gadoxetsyre har en betragtelig leveroptagelse, indgives i lav dosis (0,025 mmol/kg kropsvægt) og har kort tid til den forsinkede fasescanning (20 min.). Den har vist klinisk anvendelighed ved billeddannelse af leveren. Derfor anses det, at gadoxetsyre giver en yderligere fordel i patientadministrationen med en eksponering for gadolinium, som minimeres af den lave indgivne dosis, meget betragtelige hepatiske optagelse og den korte tid til den forsinkede fasescanning.

Gadobensyre har også vist sig at have klinisk anvendelighed i leveren og gennemgår hepatisk optagelse, men i mindre grad, kræver en høj dosis (0,05 mmol/kg kropsvægt) og lang tid til påbegyndelse af forsinket fasebilleddannelse (40 min.).

Desuden er to GdCA-lægemidler - gadopentetinsyre og gadoterinsyre - godkendt som formler for intra-artikulær indgivelse til magnetisk resonans artrografi, og de er i stand til at forbedre specifikke læsioner. De indgives i lave koncentrationer, ca. 200 gange lavere end den intravenøse brug GdCA-lægemidler, og potentialet for patienter for modtagelse af store antal gentagne eksponeringer er mindre for MR-artrografi-indikationen end for indikationerne for det intravenøse lægemiddel.

Risici

Ikke-kliniske data

Toksicitet af ikkechelateret gadolinium

Ikkechelateret gadolinium har vist sig at være toksisk i ikkekliniske forsøg, med effekter herunder cellulær nekrose, fibrose og læsioner relateret til mineralaflejring. En in vitro-undersøgelse i rotteneuroner rapporterede om gadolinium-induceret cytotoxicitet via oxidativ skade. Desuden har man observeret toksiciteter med GdCA'er i andre organer såsom nyre (der fører til NSF) og hud (der fører til huden plaques), hvilket anses for at være relateret til gadolinium, som er frigivet fra chelatet.

Aflejring af gadolinium i hjernen

Der er p.t. ingen beviser i litteraturen på, at gadolinium aflejres i hjernen. Der er flere publikationer om rottemodeller, som har påvist en T1-vægtet signalforbedring i de dybe cerebellare kerner (DCN) - svarende til den tandede kerne (DN) hos mennesker - efter indgivelse af de lineære midler. Forbedring efter gadobenatdimeglumin (MultiHance) eller dimeglumingadopentetat (Magnevist) forekom at være mere progressiv sammenlignet med gadodiamid. Der blev ikke observeret en sådan forbedring med gadoterate meglumine (Dotarem).

Yderligere undersøgelser har forsøgt at karakterisere og kvantificere mængden af aflejret gadolinium i hjernen. I rotteforsøg blev der fundet rest-Gd i rottehjernen efter gentagen indgivelse af lineære GdCA'er i mindst 3 markante former - opløselige små molekyler, formentlig intakt GdCA, opløselige makromolekyler og, i størst omfang, en uopløselig form. De hjerneopløselige fraktioner fra dyr, der modtog lineære midler, indeholdt en andel af makromolekyler; gadolinium-bundne makromolekyler blev ikke påvist i hjernen hos dyr, der havde modtaget makrocycliske midler. Den højeste mængde gadolinium, der blev udvundet af rottehjernevæv, viste sig at være med gadodiamid, efterfulgt af gadobenat og gadopentetat.

Et rotteforsøg bekræftede ligeledes, at et dosisafhængigt niveau af Gd i hjernen for lineære midler sandsynligvis var relateret til kumulativ dosering snarere end en enkelt stor eller gentagne små doseringssystemer.

Data fra ikkekliniske elektronmikroskopi-undersøgelser (EM) af hjernevæv har også tilvejebragt evidens for filamentøse elektrontætte Gd-aflejringer i de regioner, hvor der var blevet observeret T1-hyperintensitet efter dosering med gadodiamid.

Ikkeklinisk evidens viser også potentiale for frigivelse af gadolinium fra chelateringsliganden i hjernen med lineære GdCA'er; potentialet for frigivelse fra chelateringsliganden ses ikke med makrocycliske GdCA'er. Gadolinium bundet til makromolekyler forventes at have en højere relaxivitet og ville være i stand til at generere et T1-vægtet signal ved lav koncentration.

De præcise molekylære former af opløseligt makromolekylær-bundet Gd er ikke kendt, men det er sandsynligt, at makromolekylerne er bundet til et dechelateret Gd^{3+} -ion.

Det øgede potentiale til frigivelse af gadolinium i hjernen ville være forventelig med de lineære midler, som har en lavere kinetisk og termodynamisk stabilitet og dermed er mere tilbøjelige til at frigive gadolinium i vævsmiljøet. Det er rimeligt at antage, at gadolinium kan dechelateres fra lineære GdCA'er og binde sig til makromolekyler i den menneskelige hjerne på samme måde, som det er blevet observeret i gnaverhjerner.

Varighed af gadolinium-retention i hjernen

For de lineære midler, der blev evalueret i ikkekliniske undersøgelser har T1-signalintensiteten i DCN vist sig at persistere i mindst 1 år uden nogen reduktion intensiteten. Gentagne toksicitetsundersøgelser for gadodiamid har vist, at de absolutte, lave niveauer af gadolinium i hjernen blev observeret 1 uge efter dosering. Niveauerne forblev lave i 20 uger, og der blev ikke observeret nogen yderligere reduktion i uge 50, hvilket indikerer, at der kan være retention af gadolinium i hjernen på lang sigt uden evidens på forsvinden i op til 1 år. Tilstedeværelse af Gd i hjernen efter sidste indgivelse af andre lineære midler, gadopentetinsyre og gadoterinsyre forblev ligeledes på samme niveau efter samme periode.

Kun en forbigående stigning i T1-signalintensitet og gadoliniumkoncentration (målt ved ICP-MS¹ og således uden skelnen til den molekylære Gd-form) blev observeret med makrocycliske midler. En anden undersøgelse viste, at Gd-niveauerne i hjernen et år efter indgivelse af gadoterinsyre, et makrocyclisk middel, er over 30 gange lavere sammenlignet med gadodiamid (lineær).

En anden undersøgelse viste, at indgivelse af de lineære GdCA'er, gadodiamid og gadobensyre, direkte ind i cerebrospinalvæsken (CSF) resulterede i øget signalintensitet i DCN i rotter op til 5 uger efter indgivelse. Det makrocycliske middel, gadobutrol, viste ikke hyperintensitet efter denne periode.

Dataene viser således, at lineær agenter aflejres i hjernen og opbevares dér og persisterer i op til et år eller længere. Dataene synes at antyde, at makrocycliske agenter også aflejres i hjernen, men viser kun en forbigående stigning i Gd og gennemgår tidlig udvaskning.

Kliniske data

Akkumulering i hjernen

Forbedring af DN og globus pallidus (GP) i ikkeforbedrede scanninger efter tidligere brug af lineære GdCA'er er blevet observeret i flere undersøgelser i mennesker. En række undersøgelser har vist en sammenhæng mellem antallet af eksponeringer for lineære GdCA'er og ændringer i signalintensiteten. Dette forhold styrker yderligere fortolkningen af MRI-undersøgelserne som bevis på, at akkumulering af gadolinium i hjernen er kausalt relateret til eksponering for GdCA'er.

T1-signal-forbedringen er blevet dokumenteret i adskillige ikkekliniske og kliniske undersøgelser, som har påvist, at dataene er konsekvente i både mus, rotter og mennesker, hvilket bekræfter robustheden af de fundne stigninger i signal-intensiteten.

Der er blevet foretaget nyere MRI-undersøgelser, som har dokumenteret stigninger i signal-intensiteten i hjernen i forbindelse med makrocycliske GdCA'er, hvilket indikerer, at disse midler også kan aflejre gadolinium i hjernen. Disse undersøgelser har dog væsentlige begrænsninger (f.eks. at undersøgelserne ikke kunne udelukke eksponering for lineært GdCA inden undersøgelsesperioden) og kan derfor ikke bevise en kausal sammenhæng med makrocycliske agenter.

Data i post mortem-vævsprøver har vist, at den højeste koncentration af gadolinium i hjernen blev observeret hos patienter, som havde flere eksponeringer for gadodiamid, hvilket antyder, at antallet af modtagne doser har haft en indvirkning på aflejringen af gadolinium. Undersøgelsen fandt også, at ændringer i signalintensitet var stærkt korreleret med den mængde gadolinium, der blev detekteret via ICP-MS.

De langsigtede kliniske konsekvenser af en sådan gadolinium-retention er ikke kendt p.t. Selvom der endnu ikke er blevet påvist negative neurologiske virkninger forårsaget af gadolinium-akkumulering i hjernen, er langsigtede sikkerhedsdata begrænset. Skadelige virkninger og potentiel interaktion med sygdomsprocesser er plausible i betragtning af stabilitetsdata, som antyder dechelatering af lineære midler in vivo og den kendte toksicitet af uchelateret gadolinium. På baggrund af viden om funktionen af de påvirkede områder i hjernen (herunder DN og GP) vil disse virkninger omfatte effekter på finmotorik eller kognitiv svækkelse, især hos personer med aktuel neurologisk sygdom, der kan maskere syntese-events. Disse effekter kan være forsinket og subtile.

Derudover er der bekymring for, at gadoliniumaflejring kan forværre eksisterende inflammatoriske sygdomme, da der er blevet observeret akkumulering i inflammatoriske læsioner. Dette blev drøftet med kliniske eksperter på et ad hoc-ekspertgruppemøde, der bekræftede en mulig forbindelse, men

¹ ICP-MS: Induktivt koblet plasma-massespektrometri

dette er endnu ikke blevet påvist. Eksperterne udtalte også, at det er sandsynligt, at der kan være negative kliniske konsekvenser forbundet med gadolinium-retention i hjernen.

Der er også en bekymring for, at gadolinium-aflejringer i nogle typer væv, især knogle, kan blive frigivet på et senere tidspunkt, for eksempel under tab af knogletæthed i forbindelse med aldring eller graviditet/amning, hvilket udsætter patienter for yderligere systemisk fordeling af gadolinium.

Virkninger af nedsat nyrefunktion

Den væsentligste udskillelsesvej for GdCA'er er renal, og langvarig elimineringsstid på grund af alvorligt nedsat nyrefunktion kan teoretisk øge potentialet for akkumulering i hjernevæv.

De foreliggende data fra mennesker understøtter en konklusion om, at mens nedsat nyrefunktion ikke er en nødvendig forudsætning for stigende signal-hyperintensitet i hjernen, så reducerer nedsat nyrefunktion omfanget af hjerneakkumulering og signal-hyperintensitet.

Nedsat nyrefunktion er også kendt for at øge langtidsretentionen af Gd hos rotter i overensstemmelse med GdCA'ers evne til at frigive Gd in vivo. Gentagen indgivelse af gadodiamid hos rotter med nedsat nyrefunktion var forbundet med en stigning i T1-hypersignalet i de dybe cerebellære kerner i forhold til kontroller med normal nyrefunktion.

Derfor kan det konkluderes, at nedsat nyrefunktion ikke er et krav for Gd-aflejring, men det kan imidlertid øge mængden af Gd aflejret i hjernen.

Andre sikkerhedsaspekter

Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

Frigivelse af gadolinium hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion kan resultere i nefrogen systemisk fibrose (NSF), et alvorligt og livstruende syndrom, der involverer fibrose i hud, led og indre organer. Alle GdCA'er har en vis grad af renal eliminering, som varierer fra 50% for gadoxinsyre til 100% for de fleste andre medlemmer af klassen. Elimineringen af GdCA'er derfor nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion. Langvarig elimineringsstid hos patienter med nedsat nyrefunktion og frigivelse af gadolinium fra GdCA'er er de vigtigste faktorer, som bidrager til udviklingen af NSF.

Gadoliniumholdige lægemidler er blevet stratificeret efter risikokategori for NSF, og advarsler mod og begrænsninger af brugen af de højere NSF-risikoprodukter hos patienter med nedsat nyrefunktion er medtaget i produktinformationen, herunder kontraindikation af de høje NSF-risikoprodukter hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion eller akut nyreskade (AKI) og skift til brug af lavrisikoprodukter.

Lineære GdCA'er er forbundet med en betydelig risiko for NSF. De implementerede risikominimeringsforanstaltninger synes at være effektive ud fra årlige gennemgange af spontane sagsrapporter.

Hypersensitivitet

Hypersensitivitet eller anafylaktoide reaktioner over for GdCA'er kan manifestere sig som en række kliniske tegn og symptomer. Mange af disse er almindelige, men typisk ikkealvorlige reaktioner, såsom udslæt, urticaria og rødme. Den absolutte frekvens af hypersensitivitetsreaktioner med GdCA'er er lav og rapporteret som ca. 0,01% til 0,001% i alle de foretagne undersøgelser af hyppigheden af hypersensitivitetsreaktioner. Langt de fleste af disse reaktioner er ikke alvorlige, med en meget lav procentdel af patienter der oplever alvorlige hypersensitivitetsreaktioner. Der findes ikke stærk evidens

for en reel forskel i hyppigheden af hypersensitivitetsreaktioner eller andre akutte reaktioner forbundet med GdCA'er eller for en forskel i ADR-hyppigheden med dødeligt udfald i klassen.

Gadolinium-associerede plaques

Der er blevet rapporteret om gadolinium-associerede plaques med sklerotiske kroppe på histologi med nogle gadoliniumholdige kontrastmidler hos patienter, der ikke ellers havde symptomer eller tegn på nefrogen systemisk fibrose.

Gennemførlighed af kliniske undersøgelser

PRAC vurderede, at der skulle gennemføres potentielle kliniske undersøgelser for at adressere de alvorlige bekymringer for plausible neurologiske virkninger. Det anses for usandsynligt, at sådanne undersøgelser vil være mulige i betragtning af heterogeniteten af patientpopulationen, der gennemgår MR.

Observationsmæssige kliniske undersøgelser vil have begrænsninger, fordi metoder til måling af uønskede kognitive eller motoriske neurologiske resultater måske ikke kan indfanges via standardmetoder eller måske ikke kan måles rutinemæssigt og måske hverken er pålidelige eller gyldige.

Interventionelle kliniske undersøgelser, der sammenligner de forskellige lægemidler, kunne blive betragtet som uetiske.

Udformningen af en evt. fremtidig klinisk undersøgelse af langtidssikkerheden for GdCA'er hos patienter ville kræve et stort antal patienter med tilstrækkelig styrke til at påvise små bivirkninger på kognition (kognitive lidelser) eller fysiske evner (finmotoriske færdigheder). Det er ikke sandsynligt, at sådanne langsigtede sikkerhedsundersøgelser er mulige inden for rimelig tid.

Foranstaltninger til risikominimering

For at minimere risikoen for Gd-akkumulering i hjernen og den potentielle tilknyttede skade i forhold til lineære GdCA'er, vurderede PRAC muligheder for risikominimeringstiltag såsom advarsler i produktresuméet, kontraindikationer og andre yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Ud fra de foreliggende data kunne der ikke identificeres nogen specifik patientgruppe, der ikke ville opleve Gd-retention i hjernen, da både børn og voksne forventes at vise akkumulering af Gd i hjernen. Heller ikke PRAC kunne definere et sikkert tærskelniveau for eksponering for gadolinium og retention af gadolinium i hjernen eller definere en tidsperiode, hvor en potentiel skadelig virkning ville have tid til at manifestere sig.

Derfor vurderede PRAC, at begrænsning af brugen af lineære GdCA'er for visse indikationer eller for visse patientgrupper ikke kunne retfærdiggøres og stadig ville efterlade patienter med risiko for gadolinium-hjerneakkumulering, og at risikominimeringsforanstaltninger såsom advarsler i produktresuméet eller andre kontraindikationer ville ikke begrænse eksponeringen for lineære GdCA'er, da der ikke er etableret et sikkert niveau for gadolinium-hjerneakkumulering.

PRAC overvejede også at begrænse antallet af doser til patienter og konkluderede, at der er praktiske vanskeligheder ved at begrænse antallet af doser, da det ikke er muligt at fastslå, hvilket kontrastmiddel der tidligere er blevet indgivet i patienter, og det ville ikke være muligt at sikre en effektiv begrænsning af antallet af doser indgivet i løbet af en patients levetid.

Benefit/risk-forhold

Intravenøse lineære Gadolinium-holdige kontrastmidler (GdCA'er)

I betragtning af a) beviserne, der indikerer, at lineære GdCA'er frigiver Gd fra deres chelaterende ligandmolekyler på grund af den lave kinetiske og termodynamiske stabilitet; b) den kendte toksicitet af uchelateret gadolinium; c) dataene, der understøtter lineære GdCA'er evne til at fordele sig og akkumulere sig i hjernen; d) det faktum, at lineære midler bevares og persisterer i op til et år eller længere i hjernen; og e) aflejringen i andre væv med tilhørende skade, vurderede PRAC, at der er rimelige og alvorlige bekymringer med hensyn til muligheden for neurologisk skade forbundet med akkumulering af gadolinium i hjernen. På baggrund af de berørte hjerneområder (herunder DN og GP) vil potentielle neurologiske virkninger indbefatte virkninger på finmotoriske færdigheder eller kognitiv svækkelse, især hos patienter med aktuelle neurologiske sygdomme, der kan maskere disse hændelser.

For at imødegå de alvorlige bekymringer for de potentielle neurologiske virkninger vurderede PRAC muligheden for kliniske sikkerhedsundersøgelser, både observatoriske og interventionelle, og konkluderede, at disse ikke ville være mulige inden for en rimelig tidsperiode.

Da der ydermere ikke kunne identificeres nogen specifik patientgruppe med mindre risiko for akkumulering i hjernen eller et sikkert tærskelniveau for retention i hjernen, blev begrænsningen af anvendelsen af lineære GdCA'er for visse indikationer eller visse patientgrupper anset for uhensigtsmæssig. Også begrænsningen i antallet af indgivne doser i løbet af en patients levetid rejser praktiske vanskeligheder og ville derfor ikke være effektiv.

I betragtning af de alvorlige bekymringer vedrørende den potentielle neurologiske skade, aflejring i andre væv og de potentielle risici samt de allerede identificerede risici forbundet med brugen af lineære GdCA'er (herunder den betydelige risiko for NSF og de gadolinium-associerede plaques) anså PRAC derfor, at fordelene ved forbedring af MR-billeder ikke opvejer de kendte og potentielle risici ved disse lægemidler.

PRAC overvejede også de to lineære GdCA'er, gadoxinsyre og gadobensyre, i leverbilleddannelses-indikationen. Disse lægemidler har en optagelse af hepatocytter og kan ud over den dynamiske fasebilleddannelse tilvejebringe en forsinket fasebilleddannelse for højvaskulære hepatiske læsioner og påvise læsioner, som kun er synlige i den forsinkede fase.

Med hensyn til gadobensyre klarlægger de tilgængelige undersøgelser ikke forskelle i relaxivitet, billedkvalitet og teknisk ydeevne. Gadobensyre gennemgår hepatisk optagelse. På grund af omfanget af den hepatiske optagelse, den påkrævede høje dosis (0,05 mmol/kg kropsvægt) og den lange tid inden igangsætning af forsinket fasebilleddannelse (40 minutter) anså PRAC, at fordelene ved lægemidler, som indeholder gadobensyre, i hele den autoriserede indikation, herunder leverbilleddannelsen, ikke opvejer de potentielle og identificerede risici forbundet med brugen af dette lægemiddel.

Med hensyn til det lineære middel, gadoxinsyre, der har vist klinisk nytte ved leverbilleddannelse, i betragtning af dets betydelige leveroptagelse, dets indgivelse i lav dosis (0,025 mmol/kg kropsvægt) samt den korte tid til den forsinkede fasescanning (20 minutter) vurderede PRAC, at dette middel giver en ekstra fordel for patientadministration med en eksponering for gadolinium, der minimeres af den indgivne lave dosis og den korte tid til den forsinkede fase. Derfor opvejer fordelene ved gadoxinsyre midlets egen risiko.

Makrocycliske GdCA'er

Makrocycliske GdCA'er har et meget lavt potentiale for retention af gadolinium i væv, er meget stabile og har en lav risiko for dechelatering. Mens akkumulering i form af T1w-signalintensitet øges, og gadolinium målt i hjernen (sandsynligvis i form af intakt GdCA-molekyle) er blevet set på kort sigt med disse midler, er der ikke blevet observeret langvarig persistens i hjernen. For disse lægemidler vurderede PRAC, at risikoen kan styres gennem begrænsning af brugen i den laveste dosis, der giver tilstrækkelig forbedring til diagnostiske formål, og gennem passende advarsel i produktinformationen for at minimere potentialet for akkumulering af gadolinium i hjernen og andre organer og væv.

Derudover er makrocycliske midler forbundet med en lav risiko for NSF.

På baggrund af ovenstående vurderede PRAC, at fordelene ved makrocycliske midler opvejer deres risici.

Intra-artikulære GdCA-lægemidler

Intra-artikulære lægemidler indeholdende gadopentdikesyre og gadoterinsyre indgives i meget lave doser og giver en lav risiko for vævsakkumulering. Derudover er gentagen brug af disse lægemidler meget usandsynlig. Derfor anså PRAC, at fordelene ved disse lægemidler opvejer deres risici.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelse af PRAC's anbefaling på PRAC's møde i marts 2017 udtrykte to indehavere af markedsføringstilladelse (Bracco og GE Healthcare) sig uenige i den første anbefaling fra PRAC.

PRAC bekræftede, at man havde taget hensyn til de samlede data, som indehaverne af markedsføringstilladelse indsendte i forbindelse med den oprindelige indbringelsesprocedure. På trods af dette og i betragtning af de detaljerede begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde, foretog PRAC en ny vurdering af de foreliggende data i forbindelse med revurderingen.

PRAC's konklusioner for begrundelserne for revurdering

PRAC vurderede de detaljerede begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelsen havde fremlagt inden for rammerne af denne revurderingsprocedure, foruden de videnskabelige data, der lå til grund for disse begrundelser.

Akkumulering af Gd i hjernen

Med hensyn til påstanden om, at der stort set ikke frigives Gd fra gadodiamid i kroppen, bemærkede PRAC, at ved 37°C i humant serum dissocieres Gd hurtigt fra dets chelatdanner in vitro (Frenzel et al. 2008). PRAC vurderede, at det er meget usandsynligt, at frigivelsen af Gd fra gadodiamid er langsommere in vivo end in vitro. En højere in vivo- end in vitro-stabilitet ville kræve forekomsten af stabiliserende midler in vivo, men intet afgørende bevis, der bekræfter stigninger i stabiliteten af Gd-komplekset i kroppen, er blevet tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Mange præparater, især med lineære Gd-baserede kontrastmidler, indeholder rigeligt med fri chelatdanner for hurtigt at kunne opfange frigjort Gd. Dette indikerer klart, at potentiel dechelatering i kroppen er et anerkendt fænomen. Spontan frigivelse af Gd fra dets chelatdanner, Gd's konkurrence med andre metaller (f.eks. i metalrige områder af hjernen) og chelatdannerens konkurrence med andre chelatdannere (f.eks. makromolekyler) kan forekomme i kroppen. Især zink, kobber og jern (Frenzel et al., 2008) beskrives som konkurrerende metaller, der kan frigøre Gd; glycosaminoglycaner som heparin kan binde Gd og derved fjerne det fra dets farmakologiske chelatdanner. Disse virkninger kan efterlignes in vitro og vil yderligere reducere stabiliteten af GdCA-komplekset in vivo.

Med hensyn til validiteten af en ex-vivo-distributionsundersøgelse foretaget af Frenzel et al. (2017) anerkendte PRAC, at undersøgelsen ikke bidrager til forståelsen af, i hvilken form netop Gd-baserede kontrastmidler opbevares i kroppen; men PRAC vurderede, at undersøgelsen bekræfter, i overensstemmelse med andre undersøgelser, at lineære chelatdannere fører til en højere mængde lagret Gd, og at der er forskel mellem lineære og makrocycliske chelatdannere med hensyn til binding til uopløselige makromolekyler. Således bliver en ret svag binding af lineære chelatdannere til Gd åbenbar i forskellige forsøg (herunder Port et al 2009, Sieber et al. 2008), hvilket gør det usandsynligt, at komplekset er fuldt stabilt in vivo.

Med hensyn til påstanden fra indehaverne af markedsføringstilladelse om, at lineære GdCA'er ikke forårsager mere markant Gd-retention og ikke har en langsommere frigivelse fra hjernevæv sammenlignet med makrocycliske GdCA'er, vurderede PRAC, at undersøgelsen af McDonald et al. (2017), der bekræfter T1-hyperintensitet i rottens laterale tandede kerne 1 uge efter indgivelse af makrocycliske midler (Gadovist og Prohance), har flere mangler:

- Der blev kun påvist et lille signal i en hjerneregion, som McDonald et al. antog at være den tandede kerne (DN), men dette arbejde er ikke overbevisende, når man ser på de viste tal.
- Formen og størrelsen af T1-signalet er markant forskellig fra den signalform, der blev rapporteret i to andre nyere publikationer (Jost et al., 2016 og Robert et al., 2015), og det er ikke helt klart, om regionen med forbedret signal faktisk svarer til DN eller andre regioner i hjernen.
- Gd-retention blev undersøgt ret tidligt (en uge) efter behandlingens ophør, således at det påviste Gd muligvis ikke repræsenterer den langsigtede opbevaringsform. Smith et al. 2017 beskrev, at lagret Gd stadig formindskes efter en uge, således at der åbenbart eksisterer en forbigående lagret pool, som adskiller sig fra det materiale, der persisterer på lang sigt.
- Det ret høje og særdeles varierende Gd-vævsniveau i saltvands-kontroldyr. Alle dyr skal have fået vand fra samme kilde.
- Desuden blev der påvist tætte aflejringer i forskellige væv efter indgivelse af GdCA via transmissionselektronmikroskopi (TEM), der blev betragtet som Gd-aflejringer. Det er ikke helt klart, hvor pålidelig metoden til Gd-kvantificering i væv var.
- Høje Gd-niveauer med høj inter-individuel variabilitet blev påvist i saltopløsningsbehandlede kontroller. Forfatterne kunne ikke give en god forklaring på dette. Det bør noteres, at McDonald et al. (2017) rapporterede om meget lille Gd-aflejring. Imidlertid beskrev de TEM-fundet af elektron-tætte klumper i vævene hos ProHance-behandlede dyr, hvilket i starten blev antaget at være Gd-aflejringer, tydeligvis fordi de lignede sådanne. Ikke desto mindre afslørede yderligere analyse ikke Gd i dem, så man antog et lavt vævs-Gd-niveau, og der blev ikke stillet spørgsmålstejn ved, hvad disse tætte strukturer ellers kunne være. Endvidere var standardafvigelsen af Gd-indhold i hjernen ekstraordinær høj for Gadovist. Disse observationer kunne indikere, at den metode, der anvendes til Gd-bestemmelsen, er upålidelig under visse omstændigheder.

Med disse usikkerheder in mente kan der ikke drages konklusioner om forskellig eller lignende adfærd hos de forskellige kontrastmidler, der er undersøgt af McDonald et al.

PRAC bemærkede også, at der blev testes høje doser af GdCA'er (20x2,5 mmol) af McDonald et al., og undersøgelsens varighed er forholdsvis kort (f.eks. var de totale doser, der blev testet i Frenzel et al. 2017, halvdelen af McDonald et al. (10x2,5mmol), mens tidsperioden for den sidste vævsprøveudtagning i Frenzel et al. 2017 var 24 dage i stedet for 7 dage i McDonald 2017.)

PRAC mente således, at McDonald-undersøgelsen ikke ændrede deres tidligere konklusioner og bemærkede, at denne opfattelse også støttes af ad hoc-ekspertgruppen afholdt den 19. juni.

Derudover er lave koncentrationer af lineære gadoliniummidler såvel som makrocycliske midler blevet påvist i ikkekliniske og kliniske undersøgelser via massespektrometri. I ikkekliniske undersøgelser (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; ikkepublicerede undersøgelser foretaget af indehavere af markedsføringstilladelse) var niveauerne typisk ca. 10 gange højere med lineære midler.

Data fra de kliniske post mortem-undersøgelser er heterogene, og det er derfor vanskeligt at sammenligne niveauerne. Disse data bør dog overvejes i forbindelse med de ikkekliniske undersøgelser, der viser højere niveauer af gadolinium i hjernevæv efter eksponering for lineære GdCA'er sammenlignet med eksponering for makrocycliske GdCA'er. Ikkekliniske beviser viser også potentiale for frigivelse af gadolinium fra chelateringsliganden i hjernen med lineære GdCA'er, men ikke med makrocycliske GdCA'er (Frenzel et al. 2017).

Ifølge den nuværende viden om gadoliniumaflejring i hjernen er lineære forbindelser blevet påvist i hjernen i højere grad end de makrocycliske forbindelser, og de synes at være lagret dér i en form, der ikke tillader tidlig udvaskning. De lineære forbindelser persisterer derfor især i hjernen. Det kliniske fund (f.eks. Radbruch et al.), at makrocycliske midler ikke forårsager hjerne-T1-hyperintensitet, blev replikeret af andre grupper og kan derfor anses for at være underbygget.

Sammenfattende vurderede PRAC, at der ikke er nye argumenter, som på overbevisende måde kunne udfordre de tidligere synspunkter vedrørende dechelatering af Gd og dermed den lave stabilitet af lineære GdCA-komplekser, der spiller en vigtig rolle for vævsaflejringen.

Toksicitet ved akkumulering af Gd i hjernen

GdCA'ers toksicitet tilskrives primært til dissociationen af Gd fra de chelaterede komplekser. Denne dissociation antages at være relateret til forskelle i kompleksernes stabilitet blandt de forskellige typer GdCA'er (Spencer et al. 1997). Lanthanidioner såsom gadolinium kan binde til Ca^{2+} bindende enzymer og interferere med calciumkanaler på grund af konkurrence med Ca^{2+} i cellulære og biokemiske processer, hvilket kan føre til negative biologiske effekter (Sherry et al. 2009).

Med hensyn til ikkekliniske undersøgelser har uchelateret gadolinium i form af gadoliniumchlorid vist sig at være toksisk med virkninger som f.eks. cellulær nekrose, fibrose og læsioner relateret til mineralaflejring (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997), og en in vitro-undersøgelse i rotteneuroner rapporterede om gadolinium-induceret cytotoxicitet via oxidativ skade (Xia et al. 2011).

I lyset af tilgængelige observationsdata, som hidtil ikke bekræftede nogen risiko i forbindelse med Gd-akkumulering i hjernen, fandt PRAC, at:

- betydningen af undersøgelsen udført af Welk et al. (2016) er begrænset, og det er for tidligt at konkludere, at disse resultater ikke indikerer nogen forbindelse mellem eksponeringen for GdCA'er og udviklingen af parkinsonisme. Men det viser kompleksiteten og de vanskeligheder, der er forbundet med at analysere potentielle neurologiske virkninger.
- Undersøgelsesresultaterne fra undersøgelsen på Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) (McDonald et al. 2017, manuskript under udarbejdelse), er begrænset til små prøver, relativt kort opfølgning med hensyn til potentielle langtidsvirkninger, manglende diskussion af sensitiviteten af de påtænkte endepunkter vedrørende påvisning af potentielle skadelige virkninger, mangel på detaljerede oplysninger om statistiske metoder og disses robusthed, og at de generelt er for begrænsede til at give forsikring med hensyn til sikkerheden af brugen af GdCA'er.

På baggrund af ovenstående, og påstanden om den manglende kliniske evidens for neurotoksicitet som følge af aflejret gadolinium, mente PRAC, at da de kliniske konsekvenser af gadolinium-retention i

hjernen er ukendte p.t., eller fortsat uklare, kan manglende eller begrænsede oplysninger fra caserapporter ikke tages som bevis for, at en sådan toksicitet ikke forekommer.

De regioner i hjernen, der har størst potentiale for hjerneakkumulering, er den tandede kerne og globus pallidus. Disse områder er involveret i reguleringen af frivillig og ufrivillig bevægelse; bivirkninger kan potentielt omfatte hændelser såsom ataksi, tremor og andre bevægelsesforstyrrelser. Bivirkninger kan være både forsinkede og subtile, herunder have effekt på finmotorik eller kognitiv svækkelse, især hos mennesker med aktuell neurologisk sygdom.

Organspecifik indikation for Omniscan

I betragtning af påstanden om hjerte-indikation for Omniscan fremhævede PRAC, at det primære mål med hjerteperfusions-billeddannelse er påvisningen af myocardial iskæmi hos patienter med formodet koronararteriesygdom eller kardiomyopati. Perfusionsbilleddannelse i MRI udføres typisk både i hvile og under farmakologisk stress (for eksempel med adenosin eller dipyridamol) og anvender en dynamisk billeddannelsesteknik, hvor signalintensitet i myocardium evalueres under passagen af kontrastmidlet bolus. Hjerterelateret MR inkl. perfusion og billeddannelse med forsinket forbedring giver relevant information i form af levedygtigt væv i forskellige hjerte-kar-lidelser, der er nødvendigt for at oparbejde og styre disse sygdomme.

Med hensyn til påstanden om, at gadodiamid (Omniscan) har en unik indikation i billeddannelse af myokardieperfusion, fandt PRAC, at helkrops-MRI-indikation omfatter billeddannelse af hjertet, herunder billeddannelse af myokardieperfusion.

Disse konklusioner er i tråd med den udtalelse, der blev udtrykt af eksperterne på ad hoc-ekspertmødet, nemlig at lineære og makrocycliske midler kan anvendes i flæng til billeddannelse af hjertet, og at der ikke er nogen etableret eller opfattet forskel i deres kliniske anvendelighed.

Population-specifik indikation for MultiHance

Med hensyn til brugen af MultiHance i den pædiatriske population blev det bemærket, at mens hepatocellulært carcinom samt metastatiske læsioner er hyppige i den voksne population, er leversygdomme hos børn mere diffuse end fokuserede, og tumorer er sjældne. PRAC konkluderede da, at på grundlag af de foreliggende data kan MultiHance fortsat anvendes i pædiatriske patienter til forsinket fasebilleddannelse af leveren.

Højere relaxivitet af MultiHance

Med hensyn til den hævdede højere relaxivitet i MultiHance, hvilket giver højere billedforbedring og diagnostisk ydelse end andre GdCA'er, blev det bemærket, at højere relaxivitet, som giver et stærkere signal og et lysere billede, ikke automatisk fører til forskelle i diagnostisk ydeevne. Derfor skal en konklusion gående ud på, at der er betydelige og klinisk relevante forskelle med hensyn til diagnostisk ydeevne mellem to GdCA'er, understøttes af solid dokumentation fra kliniske undersøgelser herunder bevis på bedre klinisk resultat og patientadministration, hvilket mangler p.t.; indflydelsen på diagnostiske tænkning og patientadministration er ikke blevet bevist.

Faktisk har PRAC gennemgået resultaterne af to intra-individuelle crossover-sammenligninger af 0,1 mmol/kg kropsvægt med MultiHance kontra 0,1 mmol/kg kropsvægt af to aktive komparatorer (dimeglumingadopentetat og Gadodiamid) i patienter med kendt eller mistænkt hjerne- eller rygsøjlesygdom, der gennemgår MRI af centralnervesystemet (CNS) (MH-109, MH-130) og konkluderede, at undersøgelserne brugte en blindet sammenligning af MRI-billeder opnået med to GdCA'er, side om side, og har givet resultater, der favoriserer MultiHance på grundlag af et lysere udseende af billederne, men ikke afspejler nogen forskel i den diagnostiske information eller

indflydelsen på diagnostisk tænkning, patientadministration eller klinisk resultat. Især blev det anført, at indflydelsen på patientadministrationen ikke var direkte påvist af undersøgelsens resultater.

Og med hensyn til produktresuméerne af makrocycliske GdCA'er (Dotarem, ProHance og GADOVIST), der anbefaler højere doser i CNS-billeddannelse for at forbedre visualisering og angiografi, men ikke i helkropsbilleddannelse, fandt PRAC desuden, at klinisk relevante forskelle i diagnostisk ydeevne mellem MultiHance og makrocycliske midler skal understøttes af solid dokumentation fra sammenlignende kliniske undersøgelser snarere end sammenligning af de godkendte produktresuméer, som kan have begrænsninger.

Med hensyn til påstanden om lavere risiko for kardiovaskulære bivirkninger for MultiHance fandt PRAC, at ikkekliniske data samt tilgængelige kliniske data ikke viser nogen forskel med hensyn til kardiovaskulær risiko (inducering af QT-forlængelse) i de forsinkede fasebilleddannelsesmidler for leveren.

Hypersensitivitet

Med henblik på en potentiel forskel i frekvensen af hypersensitivitetsreaktioner påpegede PRAC, at disse er kendte, sjældne reaktioner for alle GdCA'er. Trods global brug er alvorlige bivirkninger sjældne; urticaria er den mest almindelige manifestation. Dødsfald er ekstremt sjældne. Selv om der kan være øget reaktionsrisiko hos patienter med tidligere medicinallergi, er risikoen stadig meget lav. Hudprøvetest kunne lette identifikationen af en alternativ GDCA. Præmedicinering med antihistaminer og kortikosteroider kan også anvendes. Generelt kan passende medicin, udstyr og personale med erfaring i behandling af hypersensitivitetsreaktioner forventes i enhver radiologisk praksis.

I betragtning af de påståede forskelle i hypersensitivitetsreaktioner med Omniscan kontra andre GdCA'er baseret på meta-analyser af tilgængelige epidemiologiske data anser PRAC, at disse forskelle er for subtile til at påvirke benefit/risk-forholdet, og at det ville kræves ekstremt store kliniske forsøg at bekræfte en statistisk forskel i hyppigheden af hypersensitivitetsreaktioner. Eksperterne på ad hoc-eksperimenter delte de samme synspunkter.

NSF

Hvad angår overvejelsen af risikoen for NSF, anså PRAC, der støtter sig til den tidligere vurdering og klassifikation af risikoen for NSF på tværs af GdCA-lægemidlerne, at NSF-risikoen bidrager til sikkerhedsprofilen for GdCA'er og er taget med i betragtning i konklusionen af disse lægemidlers samlede sikkerhedsprofil og den efterfølgende indvirkning på deres benefit/risk-forhold.

National vurdering

Hvad angår henvisningen til tidligere vurdering udført på nationalt plan (type II-variation for udvidet indikation af MultiHance, UK/H/0234/001-002/II/038), skal det bemærkes, at vurderingen af ændringsansøgningen havde et andet omfang end indbringelsesproceduren i artikel 31, hvorfor disse to procedurer er baseret på et andet sæt data; derfor kan et andet resultat begrundes. Og da ændringen blev indgået parallelt med PRAC-gennemgangen, blev ændringskonklusionerne desuden anset for ikke at blive anfægtet af resultatet af den igangværende EU-gennemgang.

Kliniske undersøgelser

PRAC fastholdt sin opfattelse af, at det ikke ville være muligt at gennemføre kliniske undersøgelser, der til fulde adresserede den potentielle risiko, som er forbundet med Gd-akkumulering i hjernen, inden for en rimelig tid. Men hvis sådanne undersøgelser skulle udføres, ville patienterne bære risikoen, så længe den igangværende forskning ikke er afsluttet.

Foranstaltninger til risikominimering

Indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde flere forslag til risikominimeringsforanstaltninger med hensyn til akkumulering og retention af GdCA i hjernen hos patienter, der eksponeres for disse midler under diagnostiske procedurer:

- Opdatering af produktresuméet for at gøre lægen opmærksom på akkumuleringen i hjernen og reducere eksponeringen samt kommunikere om en sådan opdatering;
- Supplering af oplysningerne i produktresuméet med evidensbaserede uddannelsesprogrammer;
- Udvidelse af dosologien til lavere doser i specifikke anvendelser og kliniske omgivelser, hvor de teknologiske fremskridt har vist, at dette vil være passende.

For det første bemærkede PRAC, at akkumulering i hjernen er en iboende egenskab hos intravenøse lineære GdCA'er, hvorfor information om hjerneakkumulering i produktresuméet ikke vil føre til en reduktion af potentielle risici forbundet med denne akkumulering. Og indførelsen af undervisningsmateriale vil heller ikke løse dette problem.

Desuden anså PRAC, at det ikke er muligt at begrænse anvendelsen af intravenøse lineære GdCA'er til visse indikationer eller visse patientgrupper, idet:

- Det p.t. ikke er muligt at identificere en specifik patientgruppe med mindre risiko for akkumulering i hjernen. Derfor kan den potentielle risiko for hjerneakkumulering og retention i kroppens væv ikke minimeres gennem anbefalinger om kontraindiceret brug hos bestemte grupper (fx børn, gravide kvinder, personer med nedsat nyrefunktion, andre grupper) eller ved at undgå brug til bestemte scanninger eller kliniske omgivelser herunder gentagen anvendelse eller ved at begrænse gen-eksponering for visse midler eller lægemiddelklasser. PRAC bemærkede også, at det tværtimod ikke var muligt at identificere en specifik patientgruppe for NSF (nyreinsufficiens og patienter i den perioperative levertransplantationsperiode), ligesom undgåelse af brug i disse populationer synes at have minimeret risikoen for NSF.
- Den praktiske gennemførelse af disse foranstaltninger anses i øvrigt ikke for mulig i et klinisk miljø. I den kliniske hverdag er der praktiske vanskeligheder ved at gennemføre en effektiv begrænsning af antallet af doser, der indgives igennem en patients levetid. En begrænsning i antallet af doser kan evt. ikke lade sig gøre i klinisk praksis, fordi tidligere eksponeringer for GdCA'er muligvis ikke er blevet registreret tilstrækkeligt med hensyn til den anvendte type GdCA. Desuden er det ikke sikkert, at hyppigheden og timingen af anvendelserne er blevet registreret til fulde i radiologpatientens journal og/eller er tilgængelig for en fremtidigt tilknyttet radiolog eller praktiserende læge, fordi patienten har skiftet radiolog/praktiserende flere gange på grund af skiftende bopæl eller af andre årsager.
- Den begrænsede brug af lineære GdCA'er vil stadig efterlade patienter i den resterende population eksponeret for risikoen for skade, uden at kende den sikre tærskelværdi for retention i hjernen og andet kropsvæv til decheleret gadolinium. Desuden er det ikke muligt at definere en periode, hvor ingen potentiel bivirkning ikke vil have tid til at manifestere sig.

I lyset af evidensen vedr. akkumulering af Gd i hjernen og plausible skadelige virkninger samt akkumulering af Gd i andet væv og den identificerede relaterede risiko samt i betragtning af, at mindre restriktive risikominimeringsforanstaltninger ikke er mulige eller ikke er tilstrækkelige til at bringe risikoen for akkumulering af gadolinium i hjernen og andet væv ned på acceptabelt niveau, anså PRAC derfor suspendering af markedsføringstilladelsen til intravenøse lineære GdCA'er er den mest hensigtsmæssige foranstaltning til at mindske de risici, der er forbundet med disse lægemidler.

Eksperthøring

PRAC anså, at et 2. ad hoc-ekspertmøde var på sin plads til at adressere nogle af de aspekter, der indgik i de detaljerede begrundelser, som var blevet indsendt af Bracco og GE Healthcare.

Samlet set udtrykte eksperterne divergerende synspunkter vedr. risikominimeringsforanstaltningerne.

En gruppe af eksperter (herunder patientrepræsentanten) støttede PRAC's anbefaling (dvs. suspending af lineære midler ud over Primovist® og intra-artikulær Magnevist) og dens rationale, med undtagelse af suspendingen af MultiHance til billeddannelse af leveren i fravær af makrocycliske midler for denne indikation og manglende tilgængelighed af Primovist® i en medlemsstat. Det blev også nævnt, at der p.t. er en smule, om nogen, bekymring blandt eksperter specifikt vedr. brugen af makrocycliske midler i klinisk praksis, og den nuværende sikkerhedsbekymring, der hviler over alle GdCA'er, skyldes den kliniske anvendelse af lineære GdCA'er.

En anden gruppe af eksperter støttede det synspunkt, at makrocycliske midler er mere stabile og er de mest foretrukne kontrastmidler. Men de støttede ikke suspendingen af lineære agenter, som kunne være foretrukket af nogle radiologer pga. deres tekniske karakteristika under visse forhold (f.eks. billeddannelse af bryst eller hjerne), især under forhold der ikke kræver hyppige billeddannelsesprocedurer, eller som kunne anvendes som "næstmest foretrukne" midler. Og i tråd med denne opfattelse ville det være vigtigt at supplere denne strategi med bestræbelser om at forbedre informeringen af sundhedspersonale, især praktiserende læger, der anmoder om billeddannelse, om valget af kontrastmidler afhængigt af forskellige forhold og indikationer; at muliggøre øget overordnet bevidsthed om risk/benefit-analyse.

Der var også et mellemliggende standpunkt i ekspertgruppen, der tilkendegav, at de lineære midler ikke bør suspenderes, men at makrocycliske midler bør anvendes som det mest foretrukne kontrastmiddel (undtagen for leveren), medmindre indehaverne af markedsføringstilladelsen fremkom med relevante forsøgsdata, der tydeligt indikerede overlegne patientadministrations-resultater med brugen af deres lineære middel sammenlignet med makrocycliske.

For alle Gd-kontrastmidler erklærede eksperterne, at de generelle "så-lavt-som-muligt"-principper (ALARA) bør anvendes, og at eksponeringen for alle GdCA'er bør minimeres, enten ved at reducere dosis eller anvendelse af alternative diagnostiske metoder, hvis dette er muligt.

Detaljerede konklusioner fra mødet kan findes i bilag 11 til PRAC's vurderingsrapport.

Endeligt benefit/risk-forhold

Lineære GdCA-lægemidler

Under hensyntagen til evidensen for akkumulering af GdCA'er i hjernen, den kendsgerning at lineære forbindelser er blevet påvist i årevis i hjernen i meget større mængde end de makrocycliske forbindelser, og at de persisterer i hjernen i en længere periode, og i betragtning af toksiciteten af Gd vist i prækliniske forsøg, de alvorlige bekymringer om potentiel neurologisk skade, aflejring i andre væv samt de potentielle risici og de identificerede risici forbundet med anvendelsen af lineære GdCA'er (inkl. risikoen for NSF og gadolinium-associerede plaques) og i betragtning af hele sikkerhedsprofilen for disse midler fastholdt PRAC sin konklusion om, at fordelene ved forbedring af MR-billeder af intravenøse lineære midler ikke opvejer de kendte og potentielle risici ved disse lægemidler.

PRAC overvejede også to lineære GdCA'er, gadoxinsyre (Primovist®) og gadobensyre (MultiHance). Disse lægemidler gennemgår hepatisk optagelse og har derfor en klinisk anvendelighed til billeddannelse af dårligt vaskulariserede hepatiske læsioner, især i den forsinkede fasebilleddannelse, der ikke kan undersøges tilstrækkeligt med midler uden hepatisk optagelse, og dermed giver mulighed

for tidlig diagnosticering af potentielt livstruende sygdomme. Derfor overvejede PRAC, at fordelene ved gadobensyre og gadoxinsyre opvejer risiciene i forbindelse med forsinket fasebilleddannelse af leveren. PRAC anså imidlertid, at den kliniske anvendelighed, som opvejer risiciene i forbindelse med akkumulering af gadolinium, begrænser sig til den forsinkede fasebilleddannelse af leveren, og derfor anbefaler PRAC, at indikationen af gadobensyre begrænses til kun denne brug. PRAC bemærkede, at gadoxinsyre kun har billeddannelses-indikation for leveren.

Makrocycliske GdCA'er

I betragtning af det meget lave potentiale for retention af gadolinium i væv, deres stabilitet og lave risiko for dechelatering, fastholdt PRAC sin anbefaling om, at fordelene ved makrocycliske agenter opvejer risiciene. PRAC anbefalede begrænsning af brugen i den laveste dosis, der giver tilstrækkelig forbedring til diagnostiske formål, og gennem passende advarsel i produktinformationen for at minimere potentialet for akkumulering af gadolinium i hjernen og andre organer og væv.

Intra-artikulære GdCA-lægemidler

PRAC fastholdt også sine konklusioner om, at fordelene ved den intra-artikulære præsentation af det lineære GdCA, Magnevist, opvejer risiciene (med forbehold af ændringer i produktinformationen), da de indgives i meget lave doser og med lav risiko for vævsakkumulering.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Hvor

- Data om stabilitet, såvel som in vitro- og ikkekliniske undersøgelser, viser, at lineære gadoliniumholdige kontrastmidler (GdCA'er) frigiver gadolinium fra ligandmolekyler i højere grad end makrocycliske midler.
- Gadolinium er blevet målt i hjernen, både indirekte gennem undersøgelser der viser stigende signal-intensitet, og direkte gennem undersøgelser, der måler gadoliniumkoncentrationer med massespektrometri, herunder metoder der tillader lokalisering i hjernen (LA-ICP-MS) og separation af Gd-arter (GPC -MS).
- Baseret på ikkekliniske data har både lineære og makrocycliske midler evnen til at fordele sig til hjernen. Men lineære midler bevares og persisterer i op til et år eller længere. Makrocycliske midler viser kun en forbigående stigning i Gd i hjernen og gennemgår tidlig udvaskning.
- Selvom der endnu ikke er blevet påvist negative neurologiske virkninger, som f.eks. kognitive eller bevægelsesforstyrrelser, forårsaget af gadolinium-akkumulering i hjernen, er langsigtede sikkerhedsdata begrænset. Skadelige virkninger og potentiel interaktion med sygdomsprocesser er plausible i betragtning af data, som understøtter dechelatering af lineære midler in vivo og den kendte toksicitet af uchelateret gadolinium. Toksicitet er set i andre væv, hvor det akkumuleres (inkl. NSF, hudplaques) og i ikkekliniske data.
- Gadolinium-akkumulering er også blevet rapporteret i en række andre væv herunder lever, nyre, muskel, hud og knogle i ikkekliniske og kliniske undersøgelser. Evidensen indikerer kraftigt en sammenhæng mellem potentialet for frigivelse af gadolinium fra liganden og omfanget af retention i disse væv og organer.
- Lineære GdCA'er er forbundet med en betydelig risiko for NSF, selvom aktuelle risikominimeringsforanstaltninger synes at være effektive baseret på rapportering af spontane bivirkninger.
- Foruden NSF er der også evidens for, at andre skadelige resultater er forbundet med eksponering for lineære GdCA'er, især gadolinium-associerede hudplaques.
- Kliniske undersøgelser, både observationelle og interventionelle, med henblik på fuldstændig adressering af de alvorlige bekymringer om potentielle neurologiske virkninger, anses ikke for mulige inden for en rimelig tid. Dette skyldes den vifte af potentielle interesserresultater, kravet om langsigtet opfølgning og heterogeniteten af den patientpopulation, der gennemgår MRI.
- PRAC overvejede muligheder for risikominimeringsforanstaltninger. Men da der ikke kunne identificeres nogen specifik patientgruppe med mindre risiko for akkumulering i hjernen eller et sikkert tærskelniveau for retention i hjernen, blev begrænsningen af anvendelsen af lineære GdCA'er for visse indikationer eller visse patientgrupper anset for u hensigtsmæssig. PRAC konkluderede også, at der er praktiske vanskeligheder ved at gennemføre en effektiv begrænsning af antallet af doser, der indgives igennem en patients levetid.
- PRAC anså, at den risiko, der er forbundet med lineære intravenøse GdCA'er, gadobensyre (i alle indikationer ud over billeddannelse af leveren), gadodiamid, gadopentetinsyre og gadoversetamid under hensyntagen til hele sikkerhedsprofilen, inkl. yderligere potentiel risiko for skade fra hjerne- og anden vævsakkumulering, opvejer fordelene.
- PRAC tog højde for, at de lineære intravenøse midler, Multihance (gadobensyre) og Primovist (gadoxinsyre) gennemgår hepatisk optagelse og derfor har klinisk anvendelighed til billeddannelse

af dårligt vaskulariserede hepatiske læsioner, især i den forsinkede fasebilleddannelse, der ikke kan undersøges tilstrækkeligt med midler uden hepatisk optagelse, og dermed giver mulighed for tidlig diagnosticering af potentielt livstruende sygdomme. Derfor overvejede PRAC, at fordelene ved gadobensyre og gadoxinsyre opvejer risiciene i forbindelse med disse lægemidler i kombination med billeddannelse af leveren.

- I forhold til Magnevist (gadopentetinsyre) til intra-artikulær injektion, anså PRAC, i betragtning af den lave dosis, den begrænsede potentielle re-eksponering for patienter og fraværet af evidens for hjerneakkumulering, at fordelene ved dette lægemiddel opvejer risiciene .

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at:

Risk/benefit-forholdet for lægemidler, der indeholder intravenøs gadobutrol, gadoterinsyre, gadoteridol, gadoxinsyre, intravenøs gadobensyre i indikationen af lever-billeddannelse, intra-artikulær gadoterinsyre og intra-artikulær gadopentetinsyre, er fordelagtig i forbindelse med vedtagne ændringer af produktinformationen:

- Ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen for det intra-artikulære lineære middel, gadopentetinsyre (Magnevist), og de intravenøse lineære midler, gadoxinsyre (Primovist®), samt gadobensyre (MultiHance) med ændring af produktresuméets afsnit 4.1, 4.2, 4.4 og 5.2, herunder fjernelse indikationer,
- ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen for makrocycliske midler (gadoteridol (ProHance), gadobutrol (Gadovist), gadoterinsyre (Dotarem og Artirem)) med ændring af produktresuméets afsnit 4.1 og 4.2.

Risk/benefit-forholdet for lægemidler, der indeholder intravenøs gadobensyre (i alle andre indikationer end billeddannelse af leveren), gadodiamid, gadopentetinsyre (IV præsentation) og gadoversetamid, er ikke længere fordelagtig, og disse markedsføringstilladelser bør suspenderes.

Til ophævelse af suspenderingen anbefalede PRAC, at indehaverne af markedsføringstilladelserne skal tilvejebringe evidens:

- for klinisk vigtige fordele, der p.t. ikke er klarlagt i en identificeret population eller indikation, og som opvejer risiciene i forbindelse med lægemidlet
- eller at lægemidlet (potentielt modificeret eller ej) ikke gennemgår væsentlig dechelatering og ikke fører til retention af gadolinium i væv inkl. hjernen hos mennesker.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Detaljeret forklaring til de videnskabelige begrundelser for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CHMP er, efter at have overvejet PRAC's anbefaling, af den opfattelse, at der er behov for følgende præciseringer PRAC's begrundelser og anbefaling:

I forhold til erklæringen om den makrocykliske tidlige udvaskning "makrocykliske midler viser kun en kortvarig stigning i Gd i hjernen og gennemgår tidlig udvaskning", fandt CHMP den tilstrækkelig til at afspejle den observation, at målinger af gadolinium i hjernen over længere perioder viste forskelle mellem lineære og makrocykliske midler i form af akkumulering over tid. Derfor opretholdes denne erklæring ikke.

Endvidere så CHMP på erklæringen om adressering af den potentielle skade i forbindelse med gadolinium-akkumulering i hjernen: *Selvom der ikke er blevet påvist negative neurologiske virkninger, som f.eks. kognitive eller bevægelsesforstyrrelser, forårsaget af gadolinium-akkumulering i hjernen, er langsigtede sikkerhedsdata begrænset. Skadelige virkninger og potentiel interaktion med sygdomsprocesser er plausible i betragtning af data, som understøtter dechelatering af lineære midler in vivo og den kendte toksicitet af uchelateret gadolinium".* Under hensyntagen til den omfattende eksponering og fraværet af kliniske eller ikkekliniske negative resultater af gadolinium-akkumulering i hjernen fandt CHMP, at sådanne skadelige virkninger og potentiel interaktion med sygdomsprocesser er "mulige" snarere end "plausible", da sidstnævnte ville indebære et stærkere potentiale for skade; i denne sammenhæng blev "endnu" også fjernet.

Begrundelsen vedr. hudplaques *"Foruden NSF er der også evidens for, at andre skadelige resultater er forbundet med eksponering for lineære GdCA'er, især gadolinium-associerede hudplaques"* er baseret på et begrænset antal tilfælde, og derfor anså CHMP ikke, at det er relevant som begrundelse for suspenderingen af nogle af de IV lineære GdCA'er.

Med hensyn til betingelsen for ophævelse af suspenderingen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende beviser for, *"at lægemidlet (potentielt modificeret eller ej) ikke gennemgår væsentlig dechelatering og ikke fører til retention af gadolinium i væv inkl. hjernen hos mennesker"*, er CHMP generelt enig i forslaget, men fandt det nødvendigt at præcisere betydningen af denne betingelse for at undgå misforståelser. Betingelsen bør derfor ikke indeholde passagen "inkl. hjerner hos mennesker."

Endvidere benyttede CHMP lejligheden til at præcisere, at toksiciteter af ikkechelateret gadolinium, der er behandlet i den ikkekliniske del af den videnskabelige begrundelse ovenfor, er blevet observeret med GdCA'er i hud og andre væv (hvilket fører til NSF og hudplaques), hvilket anses for at være relateret til gadolinium, som er blevet frigivet fra chelatet. Endvidere bemærkede CHMP, at ændringerne i indlægssedlen for MultiHance (gadobensyre) ikke var blevet fuldt ud implementeret i PRAC's vurderingsrapport; den korrekte formulering findes i bilaget til denne udtalelse.

Begrundelser for CHMP's udtalelse

Hvor

- Data om stabilitet, såvel som in vitro- og ikkekliniske undersøgelser, viser, at lineære gadoliniumholdige kontrastmidler (GdCA'er) frigiver gadolinium fra ligandmolekyler i højere grad end makrocycliske midler.
- Gadolinium er blevet målt i hjernen, både indirekte gennem undersøgelser der viser stigende signal-intensitet, og direkte gennem undersøgelser, der måler gadoliniumkoncentrationer med massespektrometri, herunder metoder der tillader lokalisering i hjernen (LA-ICP-MS) og separation af Gd-arter (GPC -MS).
- Baseret på ikkekliniske og kliniske data har både lineære og makrocycliske midler evnen til at fordele sig til hjernen. Men efter anvendelsen af lineære midler bevares gadolinium længere ved målelige niveauer og persisterer i op til et år eller mere.
- Selvom der ikke er blevet påvist negative neurologiske virkninger, som f.eks. kognitive eller bevægelsesforstyrrelser, forårsaget af gadolinium-akkumulering i hjernen, er langsigtede sikkerhedsdata begrænset. Skadelige virkninger og potentiel interaktion med sygdomsprocesser er mulige i betragtning af data, som understøtter dechelatering af lineære midler in vivo og den kendte toksicitet af uchelateret gadolinium på baggrund af ikkekliniske data.
- Gadolinium-akkumulering er også blevet rapporteret i en række andre væv herunder lever, nyre, muskel, hud og knogle i ikkekliniske og kliniske undersøgelser. Evidensen indikerer kraftigt en sammenhæng mellem potentialet for frigivelse af gadolinium fra liganden og omfanget af retention i disse væv og organer.
- Lineære GdCA'er er forbundet med en betydelig risiko for NSF, selvom aktuelle risikominimeringsforanstaltninger synes at være effektive baseret på rapportering af spontane bivirkninger.
- Kliniske undersøgelser, både observationelle og interventionelle, med henblik på fuldstændig adressering af de alvorlige bekymringer om potentielle neurologiske virkninger, anses ikke for mulige inden for en rimelig tid. Dette skyldes den vifte af potentielle interesserresultater, kravet om langsigtet opfølgning og heterogeniteten af den patientpopulation, der gennemgår MRI.
- CHMP overvejede muligheder for risikominimeringsforanstaltninger. Men da der ikke kunne identificeres nogen specifik patientgruppe med mindre risiko for akkumulering i hjernen eller et sikkert tærskelniveau for retention i hjernen, blev begrænsningen af anvendelsen af lineære GdCA'er for visse indikationer eller visse patientgrupper anset for u hensigtsmæssig. CHMP konkluderede også, at der er praktiske vanskeligheder ved at gennemføre en effektiv begrænsning af antallet af doser, der indgives igennem en patients levetid.
- CHMP anså, at den risiko, der er forbundet med lineære intravenøse GdCA'er, gadobensyre (i alle indikationer ud over billeddannelse af leveren), gadodiamid, gadopentetinsyre og gadoversetamid under hensyntagen til hele sikkerhedsprofilen, inkl. yderligere potentiel risiko for skade fra hjerne- og anden vævsakkumulering, opvejer fordelene.
- CHMP tog højde for, at de lineære intravenøse midler, Multihance (gadobensyre) og Primovist (gadoxinsyre) gennemgår hepatisk optagelse og derfor har klinisk anvendelighed til billeddannelse af dårligt vaskulariserede hepatiske læsioner, især i den forsinkede fasebilleddannelse, der ikke kan undersøges tilstrækkeligt med midler uden hepatisk optagelse, og dermed giver mulighed for tidlig diagnosticering af potentielt livstruende sygdomme. Derfor overvejede CHMP, at fordelene ved

gadobensyre og gadoxinsyre opvejer risiciene i forbindelse med disse lægemidler i kombination med billeddannelse af leveren.

- I forhold til Magnevist (gadopentetinsyre) til intra-artikulær injektion, anså CHMP, i betragtning af den lave dosis, den begrænsede potentielle re-eksponering for patienter og fraværet af evidens for hjerneakkumulering, at fordelene ved dette lægemiddel opvejer risiciene .

Overordnet konklusion

Som følge heraf finder CHMP, at risk/benefit-forholdet for lægemidler, der indeholder intravenøs gadobutrol, gadoterinsyre, gadoteridol, gadoxinsyre, intravenøs gadobensyre i indikationen af leverbilleddannelse, intra-artikulær gadoterinsyre og intra-artikulær gadopentetinsyre fortsat er fordelagtig under forudsætning af ændringer af produktinformationen.

Derfor anbefaler CHMP ændringen i betingelserne for markedsføringsgodkendelser for lægemidler, der indeholder intravenøs gadobutrol, gadoterinsyre, gadoteridol, gadoxinsyre, intravenøs gadobensyre i indikationen af lever-billeddannelse, intra-artikulær gadoterinsyre og intra-artikulær gadopentetinsyre.

CHMP mener desuden, at benefit/risk-forholdet for intravenøse lægemidler, der indeholder gadodiamid, gadopentetinsyre og gadoversetamid, ikke længere er fordelagtigt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CHMP derfor suspendering af markedsføringstilladelsene for intravenøse lægemidler, der indeholder gadodiamid, gadopentetinsyre og gadoversetamid.

For at suspenderingen af intravenøse lægemidler, der indeholder gadodiamid, gadopentetinsyre og gadoversetamid, kan ophæves, skal indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge dokumentation:

- for klinisk vigtige fordele, der p.t. ikke er klarlagt i en identificeret population eller indikation, og som opvejer risiciene i forbindelse med lægemidlet
- eller at lægemidlet (potentielt modificeret eller ej) ikke gennemgår væsentlig dechelatering og ikke fører til retention af gadolinium i væv.

Desuden var CHMP enig i, at indehaverne af markedsføringstilladelse skulle fremsende en meddelelse til sundhedspersonale i form af en fælles DHCP, hvilket indehaverne af markedsføringstilladelse accepterede.