

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

V súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES výbor CHMP vzal na vedomie odporúčanie výboru PRAC prijaté 6. júla 2017.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Základné informácie

Kontrastné látky obsahujúce gadolínium (GdCA) sú komplexy paramagnetického gadolína (III) s rôznymi druhmi organických chelátorov. Používajú sa na zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI) a angiografii magnetickou rezonanciou (MRA). Látky GdCA sa môžu rozlišovať podľa štruktúry: lineárne (gadodiamid, kyselina gadopentetová, kyselina gadobénová, kyselina gadoksetová, gadoversetamid) alebo makrocyclické (gadoteridol, gadobutrol, kyselina gadoterová) a podľa celkového náboja vytvoreného komplexu (iónové a neiónové).

V rámci predchádzajúceho postúpenia veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, ktoré bolo ukončené v roku 2010, Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že použitie látok GdCA súvisí s rizikom nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF), závažného a život ohrozujúceho syndrómu zahŕňajúceho fibrózu kože, kĺbov a vnútorných orgánov u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Výbor CHMP dospel k záveru, že riziko NSF je pri rôznych kontrastných látkach obsahujúce gadolínium rôzne, čo viedlo ku kategorizácii látok GdCA na tri rizikové skupiny v súvislosti s NSF (vysoké riziko, stredné riziko a nízke riziko).

Od ukončenia konania o postúpenej veci bolo uverejnených niekoľko štúdií u zvierat a ľudí, v ktorých sa preukázalo hromadenie gadolína po podaní látok GdCA v rôznych tkanivách, napríklad v pečeni, obličkách, svaloch, koži a kostiach. Z novších publikácií okrem toho vyplýva, že gadolínium sa hromadí aj v mozgu.

V januári 2016 výbor PRAC preskúmal v rámci postupu PSUSA všetku dostupnú literatúru a údaje týkajúce sa hromadenia gadolína v mozgu a odporučil odstrániť z informácií o lieku pre všetky látky GdCA výroky, že lieky neprechádzajú cez intaktnú krvno-mozgovú bariéru. Držitelia povolenia na uvedenie na trh boli tiež požiadaní, aby aktualizovali bezpečnostné špecifikácie v plánoch riadenia rizík pre tieto lieky tak, aby odzrkadľovali tieto zistenia. Výbor PRAC však usúdil, že poznatky o hromadení gadolína v mozgu a jeho klinické dôsledky sa musia ďalej skúmať v príslušnom rámci, čo vyžaduje preskúmanie na úrovni EÚ.

Európska komisia iniciovala 9. marca 2016 postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich gadolínium a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC posúdil všetky dostupné údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich gadodiamid, kyselinu gadopentetovú, kyselinu gadobénovú, kyselinu gadoksetovú, gadoteridol, gadobutrol, kyselinu gadoterovú a gadoversetamid v rámci postupu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES.

Prínosy

Prínos látok GdCA sa preukázal na základe ich schopnosti zlepšiť kvalitu zobrazenia MRI v porovnaní s nezvýraznenými MRI snímkami podporením diagnostického výkonu takýchto snímkov pri detekcii ochorenia, prognóze a manažmente pacientov s cieľom dosiahnuť konkrétny klinický výsledok.

Preukázalo sa, že zvýšenie kontrastu je dôležité pre vizualizáciu anatómie, fyziológie a funkčnosti mnohých oblastí tela a vnútorných orgánov v rámci diagnostického vyšetrenia rôznych ochorení vrátane rakoviny, zápalových ochorení a degeneratívnych ochorení.

Schválené indikácie pre látky GdCA sú všeobecné a týkajúce sa snímkovania/zobrazovania celého tela, čo zahŕňa všetky orgány s výnimkou látok GdCA s cieľovými indikáciami súvisiacimi s konkrétnymi fyzikálno-chemickými vlastnosťami, ktoré umožňujú zvýšenie kontrastu konkrétnych obrysov.

Pri zobrazovaní pečene niektoré látky GdCA umožňujú zobrazovanie v neskorej fáze. Existujú dve fázy zvýšenia kontrastu pri MRI pečene pomocou látok GdCA:

- dynamická fáza, pri ktorej všetky povolené látky GdCA môžu poskytnúť zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní pečene,
- neskorá fáza, ktorá je založená na selektívnom vychytávaní látky GdCA funkčnými hepatocytmi, čo vedie k zvýšeniu kontrastu a vizualizácie normálneho parenchýmu pečene pri súčasnom zlepšení zobrazenia a detekcii lézií, ako sú cysty a hepatocelulárne karcinómy.

Preukázalo sa, že dve lineárne látky GdCA, kyselina gadoxetová a kyselina gadobénová, sú vychytávané hepatocytmi a sú to jediné látky špecifické pre pečeň, ktoré môžu zabezpečiť zobrazovanie v dynamickej fáze aj v neskorej fáze. To predstavuje klinicky významný prínos, pretože tieto látky umožňujú zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní pečene v dynamickej fáze v prípade vysoko vaskularizovaných lézií pečene a takisto detekciu lézií, ktoré sú viditeľné len v neskorej fáze.

Kyselina gadoxetová sa vychytáva v pečeni vo veľkej miere, podáva sa v nízkej dávke (0,025 mmol/kg telesnej hmotnosti) a má krátky čas do snímkovania v neskorej fáze (20 minút). Preukázalo sa, že je klinicky prospešná pri zobrazovaní pečene. Preto sa usúdilo, že kyselina gadoxetová poskytuje ďalší prínos pre manažment pacientov s vystavením gadolíniu, ktoré sa minimalizuje podaním nízkej dávky, je vo veľkej miere vychytávaná v pečeni a má krátky čas do snímkovania v neskorej fáze.

Preukázalo sa, že aj kyselina gadobénová je klinicky prospešná pri zobrazovaní pečene a podlieha vychytávaniu v pečeni, ale v menšej miere, musí sa podávať vo vysokej dávke (0,05 mmol/kg telesnej hmotnosti) a má dlhý čas do nástupu zobrazovania v neskorej fáze (40 minút).

Okrem toho, dva lieky GdCA, kyselina gadopentetová a kyselina gadoterová, sú povolené ako formy na intraartikulárne podanie pre artrografiю magnetickou rezonanciou a sú schopné zvýšiť kontrast konkrétnych lézií. Podávajú sa v nízkej koncentrácii, približne 200-násobne nižšej ako pri intravenóznom použití liekov GdCA, a možnosť, že pacienti budú vystavení veľkému počtu opakovaných vystavení, je nižšia pri indikácii artrografia MR než pri indikáciách pre intravenózny liek.

Riziká

Neklinické údaje

Toxicita nechelátovaného gadolína

V neklinických štúdiách sa preukázalo, že nechelátované gadolínium je toxické a má také účinky, ako je bunková nekróza, fibróza a lézie súvisiace s ukladaním minerálov. V in vitro štúdií, v ktorej sa použili neuróny potkanov, bola hlásená cytotoxicita vyvolaná gadolíniom v dôsledku oxidačného poškodenia. Toxicity súvisiace s látkami GdCA sa pozorovali aj v iných orgánoch, napríklad v obličke (čo vedie k NSF) a koži (čo vedie ku kožným plakom) a pravdepodobne súvisia s gadolíniom uvoľneným z chelátu.

Ukladanie gadolína v mozgu

V súčasnosti je k dispozícii mnoho dôkazov z literatúry, že gadolínium sa ukladá v mozgu. V niekoľkých publikáciách sa uvádza, že na potkaních modeloch sa na T1-váženom obraze po podaní lineárnych látok preukázalo zvýšenie intenzity signálu v hlbokých jadrách mozočku (DCN), čo je ekvivalent ozubeného jadra (DN) u ľudí. Zdá sa, že zvýšenie kontrastu po podaní gadobenát dimeglumínu (Multihance) alebo gadopentetát dimeglumínu (Magnevist) bolo progresívnejšie v porovnaní s gadodiamidom. Takéto zvýšenie kontrastu sa nepozorovalo pri použití gadoterát meglumínu (Dotarem).

Cieľom ďalších štúdií bolo charakterizovať a kvantifikovať mieru ukladania gadolína v mozgu. V štúdiách na potkanoch sa zistilo, že v mozgu potkanov je po opakovanom podaní lineárnych látok GdCA prítomné reziduálne gadolínium aspoň v troch rôznych formách – ako rozpustné malé molekuly, pravdepodobne intaktná látka GdCA, rozpustné makromolekuly a v najväčšej miere ako nerozpustná forma. Rozpustné frakcie v mozgu zvierat, ktorým boli podané lineárne látky, obsahovali podiel makromolekúl; makromolekuly naviazané na gadolínium sa nezistili v mozgu zvierat, ktorým boli podané makrocyclické látky. Najväčšie množstvo gadolína v tkanive mozgu potkanov sa zistilo pri použití gadodiamidu, potom nasledoval gadobenát a gadopentetát.

V štúdiu na potkanoch sa takisto potvrdilo zistenie, že hladina gadolína v mozgu v závislosti od dávky pri použití lineárnych látok pravdepodobne súvisí s kumulatívnou dávkou a nie s jednou veľkou dávkou alebo s režimami opakovaných malých dávok.

Údaje z neklinických štúdií mozgového tkaniva s použitím elektrónovej mikroskopie (EM) takisto poskytli dôkaz o vláknitých elektrónových depozitoch gadolína v oblastiach, kde sa pozorovala T1 hyperintenzita po podaní gadodiamidu.

Aj z neklinických dôkazov vyplýva možné uvoľňovanie gadolína z chelatačného ligandu v mozgu pri použití lineárnych látok GdCA; možné uvoľňovanie z chelatačného ligandu sa nepozoruje pri použití makrocyclických látok GdCA. Predpokladá sa, že gadolínium naviazané na makromolekuly má vyššiu relaxivitu a bude schopné vytvoriť signál na T1-váženom obraze v nízkej koncentrácii.

Presné molekulárne formy rozpustného makromolekulárneho viazaného gadolína nie sú známe, je však možné, že makromolekuly sú naviazané na dechelátovaný ión Gd^{3+} .

Zvýšená možnosť uvoľňovania gadolína do mozgu by sa očakávala pri použití lineárnych látok, ktoré majú nižšiu kinetickú a termodynamickú stabilitu, a preto sú náchylnejšie na uvoľňovanie gadolína do tkanivového prostredia. Je odôvodnené predpokladať, že gadolínium sa môže dechelátovať z lineárnych látok GdCA a naviazať na makromolekuly v ľudskom mozgu podobne ako sa pozoruje v mozgu hlodavcov.

Trvanie zadržiavania gadolína v mozgu

V prípade lineárnych látok hodnotených v neklinických štúdiách sa preukázalo, že intenzita signálu na T1 obraze v DCN pretrváva aspoň jeden rok bez akéhokoľvek zníženia intenzity. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní gadodiamidu sa preukázalo, že jeden týždeň po podaní sa pozorovali absolútne nízke hladiny gadolína v mozgu. Tieto hladiny ostali nízke po 20 týždňoch a po 50 týždňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zníženie, z čoho vyplýva, že gadolínium sa môže dlhodobo zadržiavať v mozgu bez dôkazu odstránenia až jeden rok. Prítomnosť gadolína v mozgu po poslednom podaní iných lineárnych látok, kyseliny gadopentetovej a kyseliny gadobenovej, takisto ostala na rovnakej úrovni po rovnakom období.

Pri použití makrocyclických látok sa pozorovalo len dočasné zvýšenie intenzity signálu na T1 obraze a koncentrácia gadolína (meranie pomocou ICP-MS¹, teda bez odlišenia molekulárnej formy gadolína). V ďalšej štúdií sa preukázalo, že hladiny gadolína v mozgu po podaní kyseliny gadoterovej, makrocyclickej látky, sú po jednom roku viac než 30-násobne nižšie v porovnaní s gadodiamidom (lineárna látka).

V ďalšej štúdií sa preukázalo, že podanie lineárnych látok GdCA, gadodiamidu a kyseliny gadobénovej, priamo do mozgovomiechového moku (CSF) viedlo k zvýšenej intenzite signálu v DCN u potkanov až päť týždňov po podaní. V prípade makrocyclickej látky gadobutrol sa po tomto období nepreukázala hyperintenzita.

Z údajov preto vyplýva, že lineárne látky sa ukladajú v mozgu, sú zadržované a pretrvávajú až jeden rok alebo dlhšie. Zdá sa, že z údajov vyplýva, že aj makrocyclické látky sa ukladajú v mozgu, ale vykazujú len dočasné zvýšenie gadolína a podliehajú skorému odstráneniu.

Klinické údaje

Hromadenie v mozgu

Vo viacerých štúdiách u ľudí sa pozorovalo zvýšenie kontrastu štruktúr DN a globus pallidus (GP) na snímkach bez zvýšeného kontrastu po predchádzajúcom použití lineárnych látok GdCA. V niekoľkých štúdiách sa preukázala korelácia medzi počtom vystavení lineárnym látkam GdCA a zmenami v intenzite signálu. Tento vzťah podporuje interpretáciu štúdií MRI ako dôkaz, že hromadenie gadolína v mozgu príčinne súvisí s vystavením látkam GdCA.

Zvýšenie intenzity signálu na T1 obraze bolo dokumentované v niekoľkých neklinických a klinických štúdiách, čo dokazuje, že údaje sú konzistentné u myší, potkanov a ľudí, čo potvrdzuje presvedčivosť zistení zvýšenia intenzity signálu.

V nedávnych štúdiách MRI sa dokumentovalo zvýšenie intenzity signálu v mozgu v súvislosti s makrocyclickými látkami GdCA, z čoho vyplýva, že z týchto látok sa takisto môže ukladať gadolínium v mozgu. Tieto štúdie však majú výrazné nedostatky (napr. v štúdiách sa nedá vylúčiť vystavenie lineárnej látke GdCA v období pred štúdiou), a preto nezakladajú príčinnú súvislosť s makrocyclickými látkami.

Na základe údajov z posmrtných vzoriek tkanív sa preukázalo, že najvyššia koncentrácia gadolína v mozgu sa pozorovala u pacientov, ktorí boli niekoľkokrát vystavení gadodiamidu, z čoho vyplýva, že počet prijatých dávok ovplyvnil ukladanie gadolína. V štúdií sa takisto zistilo, že zmeny v intenzite signálu silno korelujú s množstvom gadolína zisteným pomocou ICP-MS.

Dlhodobé klinické následky takéhoto zadržovania gadolína v súčasnosti nie sú známe. Hoci sa doteraz nepreukázali žiadne nežiaduce neurologické účinky spôsobené hromadením gadolína v mozgu, dlhodobé údaje o bezpečnosti sú obmedzené. Škodlivé účinky a potenciálna interakcia s procesmi ochorenia sú možné vzhľadom na údaje o stabilite, z ktorých vyplýva dechelácia lineárnych látok in vivo a známa toxicita nechelátovaného gadolína. Na základe poznatkov o funkcii postihnutých oblastí mozgu (vrátane DN a GP) by tieto účinky mohli zahŕňať vplyv na jemnú motoriku alebo poznávaciu poruchu, najmä u osôb s existujúcim neurologickým ochorením, ktoré môže maskovať tieto udalosti. Tieto účinky by mohli byť oneskorené a mierne.

Okrem toho existuje obava, že ukladanie gadolína by mohlo zhoršiť existujúce zápalové ochorenia, keďže hromadenie sa pozorovalo v zápalových léziách. O tomto sa diskutovalo s klinickými odborníkmi na stretnutí skupiny odborníkov ad hoc, pričom sa potvrdila možná súvislosť, ktorá sa však ešte

¹ ICP-MS: Indukčne viazaná plazma, hmotnostná spektrometria.

nepreukázala. Odborníci okrem toho uviedli, že nežiaduce klinické následky by mohli súvisieť so zadržiavaním gadolína v mozgu.

Existuje tiež obava, že gadolínium sa ukladá v niektorých tkanivách, konkrétne v kostiach a neskôr by sa mohlo uvoľniť, napríklad počas ubúdania hustoty kosti pri starnutí alebo v tehotenstve/pri dojčení, čo by pacientov vystavilo ďalšiemu systémovému šíreniu gadolína.

Vplyv poruchy funkcie obličiek

Hlavnou cestou vylučovania látok GdCA sú obličky a predĺžený čas eliminácie v dôsledku závažnej poruchy funkcie obličiek by teoreticky mohol zvýšiť možnosť hromadenia v mozgovom tkanive.

Dostupné údaje u ľudí podporujú záver, že hoci porucha funkcie obličiek nie je nevyhnutným predpokladom zvýšenia hyperintenzity signálu v mozgu, porucha funkcie obličiek zvyšuje mieru hromadenia v mozgu a hyperintenzitu signálu.

Je tiež známe, že porucha funkcie obličiek zvyšuje dlhodobé zadržiavanie gadolína u potkanov v súlade s trendom látok GdCA uvoľňovať gadolínium in vivo. Opakované podávanie gadodiamidu u potkanov so zlyhaním obličiek súviselo so zvýšením hypersignálu na T1 obraze v hlbokých jadrách mozočka v porovnaní s kontrolnými jedincami s normálnou renálnou funkciou.

Preto sa môže vyvodiť záver, že porucha funkcie obličiek nie je požiadavkou na ukladanie gadolína, môže však zvýšiť množstvo gadolína uloženého v mozgu.

Ďalšie aspekty bezpečnosti

Nefrogénna systémová fibróza (NSF)

Uvoľňovanie gadolína u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek môže viesť k nefrogénnej systémovej fibróze (NSF), závažnému a život ohrozujúcemu syndrómu, ktorý zahŕňa fibrózu kože, kĺbov a vnútorných orgánov. Všetky látky GdCA sa v určitej miere vylučujú obličkami, od 50 % v prípade kyseliny gadoxetovej do 100 % v prípade väčšiny ďalších členov tejto triedy. Vylučovanie látok GdCA u pacienta s renálnou dysfunkciou je preto znížené. Predĺžený čas vylučovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek a uvoľňovanie gadolína z látok GdCA sú hlavnými faktormi, ktoré prispievajú k vzniku NSF.

Lieky obsahujúce gadolínium sú rozdelené podľa kategórie rizika NSF a v informáciách o lieku sú uvedené upozornenia a obmedzenia týkajúce sa používania liekov s vyšším rizikom NSF u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane kontraindikácie liekov s vysokým rizikom NSF u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s akútnym poškodením obličiek (AKI) a prechodu na používanie liekov s nízkym rizikom.

Lineárne látky GdCA súvisia s významným rizikom NSF. Na základe každoročného preskúmania spontánnych prípadových hlásení sa zdá, že zavedené opatrenia na minimalizovanie rizika sú účinné.

Precitlivosť

Precitlivosť alebo anafylaktoidné reakcie spojené s látkami GdCA sa môžu prejavovať ako rôzne klinické príznaky a symptómy. Mnohé z nich sú časté, ale zvyčajne nezávažné reakcie, ako je vyrážka, urtikária a návaly horúčavy. Absolútna miera reakcií z precitlivosti v súvislosti s látkami GdCA je nízka, pričom v štúdiách, v ktorých sa skúmala miera reakcií z precitlivosti, bola hlásená miera približne 0,01 % až 0,001 %. Veľká väčšina týchto reakcií nie je závažná a závažné reakcie z precitlivosti sa vyskytli u veľmi nízkeho percenta pacientov. Presvedčivé dôkazy o skutočnom

rozdiely v miere reakcií z precitlivenosti alebo iných akútnych reakcií súvisiacich s látkami GdCA tejto triedy alebo rozdiely v miere nežiaducich reakcií na liek s fatálnym následkom nie sú k dispozícii.

Plaky súvisiace s gadolíniom

V prípade niektorých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium boli hlásené plaky súvisiace s gadolíniom so sklerotickými telieskami na základe histologického vyšetrenia u pacientov, ktorí inak nemajú symptómy ani príznaky nefrogénnej systémovej fibrózy.

Uskutočiteľnosť klinických štúdií

Výbor PRAC posudzoval uskutočnenie potenciálnych klinických štúdií s cieľom úplne vyriešiť závažné výhrady týkajúce sa možných neurologických účinkov. Takéto štúdie sa považujú za pravdepodobne neuskutočiteľné vzhľadom na heterogenitu populácie pacientov podstupujúcich MRI.

Pozorovacie klinické štúdie budú mať nedostatky, pretože nežiaduce poznávacie alebo motorické neurologické výsledky nemusia byť zachytené štandardnými metódami, alebo sa nemerajú bežne a nemusia byť spoľahlivé ani platné.

Intervenčné klinické štúdie, v ktorých sa porovnávajú rôzne lieky, by sa mohli považovať za neetické.

Podoba akejkoľvek budúcej klinickej štúdie na preskúmanie dlhodobej bezpečnosti látok GdCA u pacientov by vyžadovala veľký počet pacientov a dostatočné vybavenie na zistenie miernych nežiaducich účinkov na poznávacie schopnosti (kognitívne poruchy) alebo fyzické schopnosti (jemná motorika). Takéto dlhodobé štúdie bezpečnosti pravdepodobne nie sú uskutočiteľné v primeranom časovom období.

Opatrenia na minimalizovanie rizika

Výbor PRAC posudzoval možnosti opatrení na minimalizovanie rizika s cieľom minimalizovať riziko hromadenia gadolína v mozgu a možné súvisiace poškodenie v súvislosti s lineárnymi látkami GdCA, ako sú upozornenia v súhrne charakteristických vlastností lieku, kontraindikácie a ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika.

Na základe dostupných údajov sa nedala identifikovať žiadna konkrétna skupina pacientov, v ktorej by sa nevyskytlo zadržiavanie gadolína v mozgu, keďže sa predpokladá, že hromadenie gadolína v mozgu sa preukáže u detí aj u dospelých. Výbor PRAC takisto nebol schopný definovať bezpečnú prahovú hladinu pre vystavenie gadolínium a zadržiavanie gadolína v mozgu, ani definovať obdobie, počas ktorého by sa mal čas prejaviť možný nežiaduci účinok.

Výbor PRAC preto usúdil, že obmedzenie používania lineárnych látok GdCA na určité indikácie alebo určité skupiny pacientov by nebolo odôvodnené a pacienti by stále boli vystavení riziku hromadenia gadolína v mozgu a také opatrenia na minimalizovanie rizika, ako sú upozornenia v súhrne charakteristických vlastností lieku alebo iné kontraindikácie by neobmedzili vystavenie lineárnym látkam GdCA, keďže sa neurčila bezpečná hladina hromadenia gadolína v mozgu.

Výbor PRAC okrem toho posudzoval obmedzenie počtu dávok u pacientov a dospel k záveru, že obmedzenie počtu dávok v praxi je spojené s ťažkosťami, pretože nie je možné zistiť, aká kontrastná látka bola pacientom podaná v minulosti a nebolo by možné zabezpečiť účinné obmedzenie počtu dávok podaných počas života pacienta.

Pomer prínosu a rizika

Intravenózne lineárne kontrastné látky obsahujúce gadolínium (GdCA)

Vzhľadom na a) dôkazy, z ktorých vyplýva, že lineárne látky GdCA uvoľňujú gadolínium zo svojich chelatačných ligandových molekúl v dôsledku nízkej kinetickej a termodynamickej stability; b) známu toxicitu nechelátovaného gadolína; c) údaje podporujúce schopnosť lineárnych látok GdCA šíriť sa a ukladať v mozgu; d) skutočnosť, že lineárne látky sa zadržiavajú a pretrvávajú v mozgu až jeden rok alebo dlhšie; a e) ukladanie v iných tkanivách so súvisiacim poškodením; výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na možné neurologické poškodenie súvisiace s hromadením gadolína v mozgu. Vzhľadom na postihnuté oblasti mozgu (vrátane DN a GP) by možné neurologické účinky zahŕňali vplyv na jemnú motoriku alebo poznávaciu poruchu, najmä u pacientov s existujúcim neurologickým ochorením, ktoré môže maskovať tieto udalosti.

Pokiaľ ide o vyriešenie týchto závažných výhrad týkajúcich sa možných neurologických účinkov, výbor PRAC posudzoval uskutočniteľnosť klinických štúdií bezpečnosti, pozorovacích aj intervenčných, a dospel k záveru, že by neboli uskutočniteľné v primeranom časovom období.

Okrem toho, keďže sa nedala identifikovať konkrétna skupina pacientov s nižším rizikom hromadenia gadolína v mozgu alebo bezpečná prahová hladina pre zadržiavanie v mozgu, obmedzenie používania lineárnych látok GdCA na určité indikácie alebo určité skupiny pacientov sa nepovažovalo za primerané. Obmedzenie počtu dávok podaných počas života pacienta je v praxi takisto spojené s ťažkosťami, a preto by nebolo účinné.

Vzhľadom na závažné výhrady týkajúce sa možného neurologického poškodenia, ukladania v iných tkanivách a vzhľadom na potenciálne riziká a identifikované riziká súvisiace s používaním lineárnych látok GdCA (vrátane významného rizika NSF a plakov súvisiacich s gadolíniom) výbor PRAC usúdil, že prínos zvýšenia kontrastu zobrazení MR neprevyšuje známe a potenciálne riziká týchto liekov.

Výbor PRAC okrem toho posudzoval dve lineárne látky GdCA, kyselinu gadoxetovú a kyselinu gadobénovú, v indikácii zobrazovanie pečene. Tieto lieky sú vychytávané hepatocytmi a okrem zobrazovania v dynamickej fáze môžu poskytnúť aj zobrazovanie v neskorej fáze v prípade vysoko vaskularizovaných lézií v pečeni a zistiť lézie, ktoré sú viditeľné len v neskorej fáze.

Pokiaľ ide o kyselinu gadobénovú, v dostupných štúdiách sa neurčili rozdiely v relaxivite, kvalite zobrazenia a technickom výkone. Kyselina gadobénová podlieha vychytávaniu v pečeni. Vzhľadom na rozsah vychytávania v pečeni, potrebnú vysokú dávku (0,05 mmol/kg telesnej hmotnosti) a dlhý čas do nástupu zobrazovania v neskorej fáze (40 minút) však výbor PRAC usúdil, že prínos liekov obsahujúcich kyselinu gadobénovú vo všetkých schválených indikáciách vrátane zobrazovania pečene neprevyšuje potenciálne a identifikované riziká súvisiace s používaním tohto lieku.

Pokiaľ ide o lineárnu látku, kyselinu gadoxetovú, ktorej klinická prospešnosť sa preukázala pri zobrazovaní pečene, vzhľadom na jej podstatné vychytávanie v pečeni, podávanie v nízkej dávke (0,025 mmol/kg telesnej hmotnosti) a krátky čas do snímkovania v neskorej fáze (20 minút) výbor PRAC usúdil, že táto látka poskytuje ďalší prínos pre manažment pacientov s vystavením gadolínu, ktoré je minimalizované nízkou podanou dávkou a krátkym časom do neskorej fázy. Prínos kyseliny gadoxetovej preto prevyšuje jej riziká.

Makrocyclické látky GdCA

Makrocyclické látky GdCA majú veľmi nízky potenciál zadržiavania gadolína v tkanivách, sú veľmi stabilné a majú nízke riziko dechelácie. Aj keď sa pozorovalo krátkodobé hromadenie týchto látok, pokiaľ ide o zvýšenie intenzity signálu na T1-váženom obraze a meranie gadolína v mozgu (pravdepodobne vo forme intaktnej molekuly GdCA), dlhodobé pretrvávajúce v mozgu sa nepozorovalo.

Výbor PRAC v súvislosti s týmito látkami usúdil, že riziko môže byť riadené obmedzením používania, najnižšou dávkou, ktorá poskytuje dostatočné zvýšenie kontrastu na diagnostické účely a príslušným upozornením v informáciách o lieku s cieľom minimalizovať možnosť hromadenia gadolína v mozgu a iných orgánoch a tkanivách.

Makrocyclické látky okrem toho súvisia s nízkym rizikom NSF.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usúdil, že prínosy makrocyclických látok prevyšujú ich riziká.

Intraartikulárne lieky GdCA

Intraartikulárne lieky obsahujúce kyselinu gadopentetovú a kyselinu gadoterovú sa podávajú vo veľmi nízkych dávkach a predstavujú nízke riziko ukladania v tkanivách. Okrem toho, opakované použitie týchto liekov je veľmi nepravdepodobné. Výbor PRAC preto usúdil, že prínosy týchto liekov prevyšujú ich riziká.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí odporúčania výboru PRAC na zasadnutí výboru PRAC, ktoré sa konalo v marci 2017, dvaja držiteľia povolenia na uvedenie na trh (spoločnosti Bracco a GE Healthcare) vyslovili nesúhlas s pôvodným odporúčaním výboru PRAC.

Výbor PRAC to potvrdil, pričom vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v kontexte pôvodného postupu pri predložení podnetu. Bez ohľadu na tieto skutočnosti a vzhľadom na podrobné odôvodnenie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC znova posúdil dostupné údaje v kontexte opätovného preskúmania.

Záver výboru PRAC týkajúce sa odôvodnenia opätovného preskúmania

Výbor PRAC posúdil podrobné odôvodnenie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v rámci tohto postupu opätovného preskúmania a vedecké údaje podporujúce tieto odôvodnenia.

Hromadenie gadolína v mozgu

Pokiaľ ide o tvrdenie, že z gadodiamidu sa v tele neuvolňuje prakticky žiadne gadolínium, výbor PRAC konštatoval, že pri teplote 37 °C gadolínium v ľudskom sére rýchlo disociuje z chelátora in vitro (Frenzel et al. 2008). Výbor PRAC usúdil, že je veľmi nepravdepodobné, že uvoľňovanie gadolína z gadodiamidu je pomalšie in vivo než in vitro. Vyššia stabilita in vivo než in vitro by vyžadovala prítomnosť stabilizátorov in vivo, držiteľ povolenia na uvedenie na trh však nepredložil žiadne presvedčivé dôkazy potvrdzujúce zvýšenie stability komplexu gadolína v tele.

Mnoho prípravkov, najmä lineárnych kontrastných látok na báze gadolína obsahuje voľný chelátor v nadbytku, aby sa rýchlo zachytilo uvoľnené gadolínium. Z toho jasne vyplýva, že možná dechelácia v tele je známy jav. V tele sa môže vyskytnúť spontánne uvoľňovanie gadolína z chelátora, súťaženie gadolína s inými kovmi (napr. v oblastiach mozgu bohatých na kovy) a súťaženie chelátora s inými chelátormi (napr. makromolekuly). Ako súťažiacie kovy, ktoré môžu uvoľniť gadolínium, sú opísané najmä zinok, meď a železo (Frenzel et al., 2008); glykozaminoglykány, napríklad heparín, sa môžu naviazať na gadolínium, a tak ho vytesniť z farmakologického chelátora. Tieto účinky môžu byť napodobnené in vitro, pričom ďalej znižujú stabilitu komplexu GdCA in vivo.

Pokiaľ ide o platnosť štúdie distribúcie ex-vivo, ktorú uskutočnili Frenzel et al (2017), výbor PRAC uznal, že táto štúdia neprispieva k pochopeniu, presne v akej forme sa kontrastné látky na báze gadolína ukladajú v tele, výbor PRAC však usúdil, že štúdia potvrdzuje v súlade s ďalšími štúdiami, že

lineárne chelátory vedú k vyššiemu množstvu uloženého gadolína a že je rozdiel medzi lineárnymi a makrocyclickými chelátormi, pokiaľ ide o naviazanie na nerozpustné makromolekuly. Teda v rôznych experimentoch (vrátane experimentov Porta et al 2009, Siebera et al 2008) je zjavná skôr slabá väzba lineárnych chelátorov na gadolínium, a preto je nepravdepodobné, že komplex je úplne stabilný in vivo.

Pokiaľ ide o tvrdenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že lineárne látky GdCA nespôsobujú výraznejšie zadržiavanie gadolína a neuvlňujú sa z tkanív mozgu pomalšie v porovnaní s makrocyclickými látkami GdCA, výbor PRAC usúdil, že štúdia McDonalda et al. (2017), ktorá potvrdzuje hyperintenzitu na T1 obraze laterálneho ozubeného jadra u potkanov jeden týždeň po podaní makrocyclických látok (Gadovist a Prohance), má niekoľko nedostatkov:

- V oblasti mozgu, ktorou bolo podľa McDonalda et al. ozubené jadro (DN), sa zistil len mierny signál, ale toto priradenie nie je presvedčivé vzhľadom na uvedené obrázky.
- Tvar a veľkosť T1 signálu sa výrazne odlišuje od tvaru signálu uvedeného v dvoch ďalších nedávnych publikáciách (Jost et al., 2016 a Robert et al., 2015) a nie je úplne jasné, či oblasť zvýšeného signálu naozaj korešponduje s DN alebo inými oblasťami v mozgu.
- Zadržiavanie gadolína sa skúmalo skoro (jeden týždeň) po ukončení liečby, takže zistené gadolínium nemusí predstavovať formu dlhodobého uchovávanía. Smith et al. 2017 opísali, že hladina uloženého gadolína sa po jednom týždni znížila, takže zjavne existuje dočasne nahromadené množstvo, ktoré je odlišné od látky, ktorá pretrváva dlhodobo.
- U kontrolných zvierat, ktorým bol podaný fyziologický roztok, sa zistila skôr vysoká a mimoriadne premenlivá hladina gadolína v tkanivách. Všetky zvieratá mali dostať vodu z rovnakého zdroja.
- Okrem toho, transmisnou elektrónovou mikroskopiou (TEM) sa v rôznych tkanivách zistili po podaní látky GdCA denzné depozity, ktoré sa považovali za depozity gadolína. Nie je úplne jasné, do akej miery bola metóda kvantifikácie gadolína v tkanive spoľahlivá.
- U kontrolných zvierat, ktorým bol podaný fyziologický roztok, sa zistila vysoká hladina gadolína s vysokou interindividuálnou variabilitou. Autori štúdie nedokázali poskytnúť rozumné vysvetlenie tohto zistenia. Je potrebné poznamenať, že McDonald et al. (2017) uviedli veľmi nízke hromadenie gadolína. Opísali však zistenie elektrónových štruktúr na základe TEM v tkanivách zvierat, ktorým bol podaný liek ProHance, pričom sa najprv predpokladalo, že sú to depozity gadolína, zrejme preto, že tak vyzerali. Na základe ďalších analýz sa však v týchto štruktúrach nezistilo gadolínium, takže sa predpokladala nízka hladina gadolína v tkanive a neskúmalo sa, čím iným by tieto denzné štruktúry mohli byť. Okrem toho, štandardná odchýlka obsahu gadolína v mozgu bola mimoriadne vysoká na Gadovist. Tieto pozorovania vedú k možnosti, že metóda použitá na stanovenie gadolína je za určitých okolností nespoľahlivá.

Vzhľadom na tieto nejasnosti nemožno vyvodiť závery o odlišnom alebo podobnom správaní rôznych kontrastných látok, ktoré skúmali McDonald et al.

Výbor PRAC takisto konštatoval, že McDonald et al. testovali vysoké dávky látok GdCA (20 x 2,5 mmólu) a trvanie štúdie je porovnateľne krátke (napr. celkové dávky testované v práci Frenzela et al 2017 boli polovičné v porovnaní s dávkami, ktoré testovali McDonald et al (10 x 2,5 mmólu), zatiaľ čo čas do posledného odberu vzoriek v práci Frenzela et al 2017 bol 24 dní namiesto siedmich dní v práci McDonalda 2017.)

Výbor PRAC teda usúdil, že štúdia McDonalda nezmenila predchádzajúce závery výboru, pričom konštatoval, že tento názor podporila aj skupina odborníkov ad-hoc na stretnutí, ktoré sa konalo 19. júna.

Okrem toho, v neklinických a klinických štúdiách sa pomocou hmotnostnej spektrometrie zistili nízke koncentrácie lineárnych látok obsahujúcich gadolínium, ako aj makrocyclických látok. V neklinických štúdiách (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; nepublikované štúdie držiteľa povolenia na uvedenie na trh) boli hladiny zvyčajne asi 10-násobne vyššie pri použití lineárnych látok.

Údaje z klinických posmrtných štúdií sú heterogénne, a preto je ťažké porovnať hladiny. Tieto údaje je však potrebné posudzovať v kontexte neklinických štúdií, v ktorých sa preukázali vyššie hladiny gadolína v mozgovom tkanive po vystavení lineárnym látkam GdCA v porovnaní s vystavením makrocyclickým látkam GdCA. Z neklinických dôkazov takisto vyplýva možnosť uvoľňovania gadolína z chelatačného ligandu v mozgu pri použití lineárnych látok GdCA, nie však pri použití makrocyclických látok GdCA (Frenzel et al. 2017).

Podľa súčasných poznatkov o ukladaní gadolína v mozgu sa lineárne zlúčeniny zistili v mozgu vo väčšom rozsahu ako makrocyclické zlúčeniny a zdá sa, že sa ukladajú vo forme, ktorá neumožňuje skoré odstránenie. Lineárne zlúčeniny preto pretrvávajú v mozgu. Klinické zistenie (napr. Radbruch et al.), že makrocyclické látky nespôsobujú hyperintenzitu na T1 obraze mozgu, zopakovali ďalšie skupiny, a preto sa môžu považovať za odôvodnené.

Výbor PRAC teda usúdil, že k dispozícii nie sú žiadne nové argumenty, ktoré by mohli presvedčivo spochybniť jeho predchádzajúce názory, pokiaľ ide o decheláciu gadolína, a preto má nízka stabilita lineárnych komplexov GdCA hlavnú úlohu pri ukladaní v tkanivách.

Toxicita vyplývajúca z hromadenia gadolína v mozgu

Toxicita látok GdCA sa pripisuje najmä disociácii gadolína z chelátovaných komplexov. Predpokladá sa, že táto disociácia súvisí s rozdielmi v stabilite komplexov u rôznych druhov látok GdCA (Spencer et al. 1997). Lantanidové ióny, ako je gadolínium, sa môžu naviazať na enzýmy viažuce Ca^{2+} a interferovať s vápnikovými kanálmi v dôsledku súťaženia s Ca^{2+} v bunkových a biochemických procesoch, čo môže viesť k nežiaducim biologickým účinkom (Sherry et al. 2009).

Pokiaľ ide o neklinické štúdie, preukázalo sa, že nechelátované gadolínium vo forme chloridu gadolína má toxické účinky vrátane bunkovej nekrózy, fibrózy a lézií súvisiacich s ukladaním minerálov (Spencer et al. 1997; Rees et al. 1997) a v in vitro štúdií na neurónoch potkanov bola hlásená cytotoxicita vyvolaná gadolíniom prostredníctvom oxidačného poškodenia (Xia et al. 2011).

Vzhľadom na dostupné pozorovacie údaje, ktoré doteraz nepotvrdili riziko súvisiace s ukladaním gadolína v mozgu, výbor PRAC usúdil, že:

- význam štúdie, ktorú uskutočnili Welk et al. (2016), je obmedzený a záver, že z výsledkov nevyplýva súvislosť medzi vystavením látkam GdCA a vznikom parkinsonizmu, je predčasný. V štúdií sa však preukázala komplexnosť a ťažkosti súvisiace s cieľom analyzovania možných neurologických účinkov,
- výsledky štúdie Mayo Clinic o starnutí (MCSA) (McDonald et al. 2017, rukopis sa pripravuje) sú obmedzené vzhľadom na malé veľkosti vzoriek, relatívne krátke sledovanie možných dlhodobých účinkov, nedostatočnú diskusiu o citlivosti predpokladaných parametrov, pokiaľ ide o zistenie potenciálnych nežiaducich účinkov, nedostatok úplných podrobných informácií o štatistických metódach a ich presvedčivosť a ich celkové prílišné obmedzenie na poskytnutie uistenia o bezpečnosti používania látok GdCA.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti a tvrdenie o nedostatočných klinických dôkazoch o neurotoxite v dôsledku ukladania gadolína výbor PRAC usúdil, že hoci v súčasnosti nie sú známe klinické následky

zadržiavania gadolína v mozgu, alebo stále nie sú jasné, neprítomné alebo obmedzené informácie z prípadových hlásení sa nemôžu považovať za dôkaz, že takáto toxicita sa nevyskytuje.

K oblastiam mozgu s najväčším potenciálom ukladania v mozgu patria ozubené jadro a globus pallidus. Tieto oblasti sa podieľajú na regulácii zámerných a mimovoľných pohybov; nežiaduce udalosti by mohli zahŕňať také udalosti, ako je ataxia, tremor a iné poruchy pohybu. Nežiaduce účinky by mohli byť oneskorené a mierne a mohli by zahŕňať ovplyvnenie jemnej motoriky alebo poznávaciu poruchu, najmä u osôb s existujúcim neurologickým ochorením.

Orgánovošpecifická indikácia pre liek Omniscan

Pokiaľ ide o tvrdenie týkajúce sa kardiackej indikácie pre liek Omniscan, výbor PRAC zdôraznil, že hlavným cieľom zobrazovania perfúzie myokardu je zistenie ischémie myokardu u pacientov s podozrením na ischemickú chorobu srdca alebo kardiomyopatiu. Zobrazovanie perfúzie pri MRI sa zvyčajne vykonáva v pokoji a počas farmakologického stresu (napríklad s použitím adenosínu alebo dipyridamolu), pričom sa využíva metóda dynamického zobrazovania, pri ktorej sa hodnotí intenzita signálu v myokarde počas prechodu bolusu kontrastnej látky. MR myokardu vrátane zobrazovania perfúzie a zvýšenia kontrastu v neskorej fáze poskytuje relevantné informácie, pokiaľ ide o životaschopné tkanivo pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách, ktoré vyžadujú riešenie a manažment týchto ochorení.

Pokiaľ ide o tvrdenie, že gadodiamid (Omniscan) má jedinečnú indikáciu pri zobrazovaní perfúzie myokardu, výbor PRAC usúdil, že indikácia MRI celého tela zahŕňa zobrazovanie srdca vrátane zobrazovania perfúzie myokardu.

Tieto závery sú v súlade s názorom, ktorý vyslovili odborníci na stretnutí odborníkov ad hoc, t. j. že lineárne a makrocyclické látky sa môžu použiť pri zobrazovaní myokardu zameniteľne, pričom nie je stanovený alebo vnímaný rozdiel v ich klinickej prospešnosti.

Indikácia lieku Multihance pre konkrétnu populáciu

Pokiaľ ide o použitie lieku Multihance v pediatrickej populácii, konštatovalo sa, že zatiaľ čo hepatocelulárny karcinóm, ako aj metastatické lézie sú časté v dospeljej populácii, ochorenia pečene u detí sú skôr difúzne ako fokálne a nádory sú zriedkavé. Výbor PRAC dospel k záveru, že na základe dostupných údajov sa liek Multihance môže naďalej používať u pediatrických pacientov pri zobrazovaní pečene v neskorej fáze.

Vyššia relaxivita lieku Multihance

Pokiaľ ide o nárokovanú vyššiu relaxivitu lieku Multihance vedúcu k lepšiemu zvýšeniu kontrastu obrazu a diagnostickému výkonu v porovnaní s inými látkami GdCA, konštatovalo sa, že vyššia relaxivita, ktorá vedie k silnejšiemu signálu a jasnejšiemu obrazu sa automaticky nepremiata do rozdielov v diagnostickom výkone. Záver, že medzi dvomi látkami GdCA sú výrazné a klinicky významné rozdiely v diagnostickom výkone, preto musí byť podporený presvedčivými dôkazmi z klinických štúdií vrátane dôkazov o lepšom klinickom výsledku a manažmente pacientov, ktoré v súčasnosti nie sú k dispozícii; vplyv na diagnostické myslenie a manažment pacientov sa nepreukázal.

Výbor PRAC posudzoval výsledky dvoch intraindividuálnych skrížených porovnaní dvoch aktívnych porovnávacích liekov (gadopentetát dimeglumín a gadodiamid) v dávke 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti pri použití lieku Multihance v porovnaní s dávkou 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti u pacientov so známym ochorením mozgu alebo miechy alebo s podozrením na takéto ochorenie, podstupujúcich MRI centrálného nervového systému (CNS) (MH-109, MH-130) a dospel k záveru, že v štúdiách sa použilo zaslepené porovnanie zobrazení MRI získaných pri použití dvoch látok GdCA

súbežne, pričom sa dosiahli výsledky v prospech lieku Multihance na základe jasnejších zobrazení, ktoré však neodzrkadľujú žiadny rozdiel v dostupných diagnostických informáciách alebo vplyv na diagnostické myslenie, manažment pacientov alebo klinický výsledok. Konkrétne sa konštatovalo, že výsledky štúdie priamo nepreukázali vplyv na manažment pacientov.

Okrem toho, pokiaľ ide o súhrny charakteristických vlastností lieku pre makrocyclické látky GdCA (Dotarem, Prohance a Gadovist), v ktorých sa odporúča vyššia dávka pri zobrazovaní CNS na zlepšenie vizualizácie a angiografie, nie však pri zobrazovaní celého tela, výbor PRAC usúdil, že klinicky významné rozdiely v diagnostickom výkone medzi liekom Multihance a makrocyclickými látkami musia byť podporené presvedčivými dôkazmi z komparatívnych klinických štúdií namiesto porovnania schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku, ktoré môžu obsahovať nedostatky.

Pokiaľ ide o nárok na nižšie riziko kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí v súvislosti s liekom Multihance, výbor PRAC usúdil, že z neklinických údajov a dostupných klinických údajov nevyplýva rozdiel v kardiovaskulárnom riziku (indukovanie predĺženia intervalu QT) pri použití látok na zobrazovanie pečene v neskoršej fáze.

Precitlivosť

Pokiaľ ide o potenciálny rozdiel vo frekvencii reakcií z precitlivosti, výbor PRAC poukázal na to, že sú to známe, menej časté reakcie v prípade všetkých látok GdCA. Napriek tomu, že sa používajú na celom svete, závažné nežiaduce reakcie sú zriedkavé; najčastejším prejavom je urtikária. Úmrtia sú mimoriadne zriedkavé. Hoci u pacientov s alergiou na lieky v anamnéze by riziko takejto reakcie mohlo byť zvýšené, stále je veľmi nízke. Kožné prick testy by mohli uľahčiť identifikáciu inej látky GdCA. Mohla by sa tiež aplikovať premedikácia antihistaminikami a kortikosteroidmi. V každej rádiologickej praxi sa môže očakávať príslušná medikácia, vybavenie a personál, ktorý má skúsenosti s liečbou reakcií z precitlivosti.

Pokiaľ ide o nárokovanie rozdiely v reakciách z precitlivosti medzi liekom Omniscan a inými liekmi GdCA na základe meta-analýz dostupných epidemiologických údajov, výbor PRAC považoval tieto rozdiely za príliš malé na to, aby ovplyvnili pomer prínosu a rizika a na potvrdenie štatistického rozdielu vo frekvencii reakcií z precitlivosti by boli potrebné mimoriadne rozsiahle klinické skúšania. Odborníci na stretnutí odborníkov ad hoc mali rovnaký názor.

NSF

Pokiaľ ide o posúdenie rizika NSF, hoci sa výbor PRAC opieral o predchádzajúce posúdenie a klasifikáciu rizika NSF v prípade liekov GdCA, usúdil, že riziko NSF prispieva k bezpečnostnému profilu látok GdCA a berie sa do úvahy pri vyvodení záveru o celkovom bezpečnostnom profile týchto liekov a následného vplyvu na ich pomer prínosu a rizika.

Vnútroštatné posúdenie

Pokiaľ ide o odkaz na predchádzajúce posúdenie uskutočnené na vnútroštatnej úrovni (zmena typu II na rozšírenie indikácie lieku Multihance, UK/H/0234/001-002/II/038), je potrebné poznamenať, že posudzovanie žiadosti o zmenu malo iný rozsah než postup pri predložení podnetu podľa článku 31, a preto sú tieto dva postupy založené na inom súbore údajov; iný výsledok preto môže byť odôvodnený. Okrem toho, keďže k záverom o zmene sa dospelo paralelne s preskúmaním výboru PRAC, závery o zmene sa chápali ako také, ktoré neovplyvnia výsledok prebiehajúceho preskúmania na úrovni EÚ.

Klinické štúdie

Výbor PRAC trvá na svojom názore, že uskutočnenie klinických štúdií s cieľom úplne vyriešiť potenciálne riziko súvisiace s hromadením gadolína v mozgu by nebolo možné v primeranom časovom období. V prípade, že by sa takéto štúdie predsa uskutočnili, pacienti by boli vystavení rizikám, pretože prebiehajúci výskum nie je ukončený.

Opatrenia na minimalizovanie rizika

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili niekoľko návrhov na opatrenia na minimalizovanie rizika, pokiaľ ide o hromadenie a zadržiavanie látok GdCA v mozgu pacientov vystavených týmito látkami počas diagnostických postupov:

- aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku, aby bol lekár informovaný o hromadení v mozgu a aby sa znížilo vystavenie, a oznámiť takúto aktualizáciu,
- doplniť informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku o vzdelávacie programy založené na dôkazoch,
- rozšíriť dávkovanie s cieľom znížiť dávky pri konkrétnych použitíach a klinických podmienkach, keď pokrok v oblasti technológií dokazuje, že je to vhodné.

Výbor PRAC konštatoval, že hromadenie v mozgu je prirodzenou vlastnosťou intravenózných lineárnych látok GdCA, a preto informácia o hromadení v mozgu uvedená v súhrne charakteristických vlastností lieku nepovedie k zníženiu potenciálnych rizík súvisiacich s týmto hromadením. Tento problém by nevyriešilo ani poskytnutie vzdelávacieho materiálu.

Výbor PRAC takisto usúdil, že nemožno obmedziť používanie intravenózných lineárnych látok GdCA na určité indikácie alebo určité skupiny pacientov, keďže:

- V súčasnosti nemožno identifikovať žiadnu konkrétnu skupinu pacientov s nižším rizikom hromadenia v mozgu. Teda potenciálne riziko hromadenia v mozgu a zadržiavania v tkanivách tela nemožno minimalizovať odporúčaniami s cieľom kontraindikovať použitie v konkrétnych skupinách (napr. deti, tehotné ženy, osoby s poruchou funkcie obličiek, iné skupiny) alebo nepoužitím pri konkrétnych snímkach alebo klinických podmienkach vrátane opakovaného použitia, alebo obmedzením opätovného vystavenia určitým látkam či triedam liekov. Výbor PRAC takisto konštatoval, že pre NSF sa mohla identifikovať konkrétna skupina pacientov (renálna nedostatočnosť a pacienti v perioperačnom období transplantácie pečene), pričom sa zdá, že nepoužitím v týchto populáciách sa minimalizuje riziko NSF.
- Okrem toho, zavedenie týchto opatrení do praxe sa nepovažuje za uskutočniteľné v klinických podmienkach. V každodennej klinickej praxi existujú problémy s uplatnením účinného obmedzenia na niekoľko dávok podaných počas života pacienta. Obmedzenie počtu dávok nemusí byť v klinickej praxi možné, pretože predchádzajúce vystavenia látkam GdCA nemuselo byť dostatočne zaznamenané, pokiaľ ide o druh použitej látky GdCA. Okrem toho, frekvencia a načasovanie použitia nemusel rádiológ úplne zaznamenať do záznamov pacienta a/alebo nemusia byť dostupné pre budúceho kontaktovaného rádiológa či všeobecného lekára, pretože pacient niekoľkokrát zmenil rádiológa/všeobecného lekára pre zmenu bydliska alebo z iných dôvodov.
- Obmedzenie používania lineárnych látok GdCA však nezabráni tomu, aby pacienti vo zvyšnej populácii neboli vystavení riziku poškodenia bez poznania bezpečnej prahovej hladiny pre zadržiavanie v mozgu a iných tkanivách tela v prípade dechelátovaného gadolína. Okrem toho nemožno definovať obdobie, počas ktorého by žiaden potenciálny nežiaduci účinok nemal čas prejaviť sa.

Vzhľadom na dôkazy týkajúce sa hromadenia gadolína v mozgu a možné škodlivé účinky, vzhľadom na hromadenie gadolína v iných tkanivách a identifikované súvisiace riziko a vzhľadom na to, že menej obmedzujúce opatrenia na minimalizovanie rizika nie sú uskutočniteľné alebo dostatočné na to, aby riziko hromadenia gadolína v mozgu a v iných tkanivách dosiahlo prijateľnú úroveň, výbor PRAC usúdil, že najvhodnejším opatrením na zmiernenie rizík súvisiacich s týmito liekmi je pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre intravenózne lineárne lieky GdCA.

Konzultácia s odborníkmi

Výbor PRAC usúdil, že na vyriešenie niektorých aspektov, ktoré tvorili súčasť podrobného odôvodnenia predloženého spoločnosťami Bracco a GE Healthcare, je potrebné druhé stretnutie odborníkov ad hoc.

Odborníci vyslovili celkovo odlišné názory týkajúce sa opatrení na minimalizovanie rizika.

Jedna skupina odborníkov (vrátane zástupcu pacientov) podporila odporúčanie výboru PRAC (t. j. pozastavenie lineárnych látok okrem lieku Primovist a intraartikulárneho lieku Magnevist) a jeho odôvodnenie s výnimkou pozastavenia lieku Multihance na zobrazovanie pečene vzhľadom na neprítomnosť makrocyclických látok pre túto indikáciu a nedostupnosť lieku Primovist v jednom členskom štáte. Takisto sa konštatovalo, že odborníci majú v súčasnosti len miernu (ak vôbec nejakú) obavu konkrétne v súvislosti s používaním makrocyclických látok v klinickej praxi a súčasná obava týkajúca sa bezpečnosti, ktorá súvisí so všetkými látkami GdCA, vyplýva z klinického používania lineárnych látok GdCA.

Ďalšia skupina odborníkov podporila názor, že makrocyclické látky sú stabilnejšie a mali by sa uprednostniť ako kontrastné látky prvej línie. Skupina však nepodporila pozastavenie lineárnych látok, ktoré by mohli uprednostňovať niektorí rádiológovia pre ich technické charakteristiky pri niektorých ochoreniach (napr. zobrazovanie prsníkov alebo mozgu), najmä pri ochoreniach, ktoré nevyžadujú časté postupy zobrazovania, alebo ktoré by sa mohli používať ako látky „druhej línie“. Podľa tohto názoru by takisto mohlo byť dôležité doplniť túto stratégiu o snahu lepšie informovať zdravotníckych pracovníkov, najmä všeobecných lekárov, ktorí žiadajú o zobrazovanie, pokiaľ ide o výber kontrastných látok v závislosti od rôznych ochorení a indikácií, a zvýšiť celkovú informovanosť o analýze prínosu a rizika.

V skupine sa vyskytli aj odborníci bez vyhraneného názoru, ktorí sa vyjadrili, že lineárne látky sa nemajú pozastaviť, ale makrocyclické látky sa majú používať ako kontrastné látky prvej línie (okrem zobrazovania pečene), pokiaľ držiteľia povolenia na uvedenie na trh neuvedú príslušné údaje zo skúšaní, z ktorých by jasne vyplývali lepšie výsledky pre manažment pacientov pri použití ich lineárnej látky v porovnaní s makrocyclickými látkami.

V prípade všetkých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium odborníci uviedli, že sa má použiť všeobecná zásada „čo najnižšie rozumne dosiahnuteľné množstvo“ (ALARA) a vystavenie všetkým látkam GdCA sa má minimalizovať buď znížením dávky alebo použitím iných diagnostických metód, ak je to možné.

Podrobné závery zo stretnutia sú k dispozícii v prílohe 11 k hodnotiacej správe výboru PRAC.

Záverečný pomer prínosu a rizika

Lineárne lieky GdCA

Vzhľadom na dôkazy o hromadení látok GdCA v mozgu a skutočnosť, že lineárne zlúčeniny sa zistili v mozgu v oveľa vyššom množstve než makrocyclické zlúčeniny a v mozgu pretrvávajú dlhšie obdobie, vzhľadom na to, že v neklinických štúdiách sa preukázala toxicita gadolína, vzhľadom na závažné výhrady týkajúce sa potenciálneho neurologického poškodenia, ukladanie v ďalších tkanivách,

potenciálne riziká a identifikované riziká súvisiace s používaním lineárnych látok GdCA (vrátane rizika NSF a plakov súvisiacich s gadolíniom) a vzhľadom na celkový profil bezpečnosti týchto liekov výbor PRAC trvá na svojom závere, že prínos zvýšenia kontrastu na zobrazeniach MR s použitím intravenózných lineárnych látok neprevyšuje známe a potenciálne riziká týchto liekov.

Výbor PRAC posudzoval tiež dve lineárne látky GdCA, kyselinu gadoxetovú (Primovist) a kyselinu gadobénovú (Multihance). Tieto lieky podliehajú vychytávaniu v pečeni, a preto sú klinicky prospešné pri zobrazovaní slabo vaskularizovaných pečeňových lézií, najmä pri zobrazovaní v neskorej fáze, ktoré sa nemôžu primerane preskúmať pri použití látok bez vychytávania v pečeni, a tak umožniť včasné stanovenie diagnózy potenciálne život ohrozujúcich ochorení. Výbor PRAC preto usúdil, že prínosy kyseliny gadobénovej a kyseliny gadoxetovej prevyšujú ich riziká v kontexte zobrazovania pečene v neskorej fáze. Výbor PRAC však vzal na vedomie, že klinická prospešnosť prevyšujúca riziká súvisiace s hromadením gadolína je obmedzená na zobrazovanie pečene v neskorej fáze, a tak odporučil obmedziť indikáciu kyseliny gadobénovej len na toto použitie. Výbor PRAC konštatoval, že kyselina gadoxetová je indikovaná len na zobrazovanie pečene.

Makrocyclické látky GdCA

Vzhľadom na veľmi nízky potenciál zadržiavania gadolína v tkanivách, ich stabilitu a nízke riziko dechelácie výbor PRAC trvá na svojom odporúčaní, že prínosy makrocyclických látok prevyšujú ich riziká. Výbor PRAC odporučil obmedziť použitie na najnižšiu dávku, ktorá poskytne dostatočné zvýšenie kontrastu na diagnostické účely, ako aj zahrnúť príslušné upozornenie do informácií o lieku s cieľom minimalizovať možnosť hromadenia gadolína v mozgu a iných orgánoch a tkanivách.

Intraartikulárne lieky GdCA

Výbor PRAC takisto trvá na svojom závere, že prínosy intraartikulárnych foriem lineárnej látky GdCA Magnevist prevyšujú ich riziká (pod podmienkou zmien v informáciách o lieku), keďže sa podávajú vo veľmi nízkych dávkach a predstavujú nízke riziko hromadenia v tkanivách.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- údaje o stabilite, ako aj in vitro a neklinické štúdie dokazujú, že lineárne kontrastné látky obsahujúce gadolínium (GdCA) uvoľňujú gadolínium z ligandových molekúl vo väčšej miere než makrocyclické látky,
- gadolínium sa meralo v mozgu, nepriamo v štúdiách dokazujúcich zvýšenie intenzity signálu a priamo v štúdiách, v ktorých sa merali koncentrácie gadolína hmotnostnou spektrometriou vrátane metód, ktoré umožňujú lokalizáciu v mozgu (LA-ICP-MS) a separáciu foriem gadolína (GPC-MS),
- na základe neklinických údajov majú lineárne aj makrocyclické látky schopnosť šíriť sa v mozgu. Lineárne látky sa však zadržávajú a pretrvávajú v tele až jeden rok alebo dlhšie. Makrocyclické látky vykazujú len dočasné zvýšenie gadolína v mozgu a podliehajú skorému odstráneniu,
- hoci sa doteraz nedokázali žiadne nežiaduce neurologické účinky spôsobené hromadením gadolína v mozgu, ako je poznávací porucha alebo poruchy pohybu, dlhodobé údaje o bezpečnosti sú obmedzené. Škodlivé účinky a potenciálna interakcia s procesmi ochorenia sú možné vzhľadom na údaje podporujúce decheláciu lineárnych látok in vivo a známu toxicitu nechelátovaného gadolína. Toxicita sa pozorovala v ďalších tkanivách, kde sa hromadí (vrátane NSF a kožných plakov) a na základe neklinických údajov,
- hromadenie gadolína bolo hlásené v neklinických a klinických štúdiách aj v rôznych iných tkanivách vrátane pečene, obličiek, svalov, kože a kostí. Z dôkazov jasne vyplýva korelácia medzi možným uvoľňovaním gadolína z ligandu a mierou zadržovania v týchto tkanivách a orgánoch,
- lineárne látky GdCA súvisia s významným rizikom NSF, hoci sa na základe spontánneho hlásenia nežiaducich reakcií na liek zdá, že súčasné opatrenia na minimalizovanie rizika sú účinné,
- okrem NSF sú takisto k dispozícii dôkazy, že s vystavením lineárnym látkam GdCA súvisia ďalšie škodlivé následky, konkrétne kožné plakety súvisiace s gadolíniom,
- klinické štúdie, pozorovacie aj intervenčné, na úplné vyriešenie závažných výhrad týkajúcich sa potenciálnych neurologických účinkov sa nepovažujú za uskutočniteľné v primeranom časovom období. Je to spôsobené rôznymi potenciálnymi výsledkami, ktoré sú predmetom záujmu, potrebou dlhodobého sledovania a heterogenitou populácie pacientov podstupujúcich MRI,
- výbor PRAC posudzoval možnosti opatrení na minimalizovanie rizika. Keďže sa však nemohla identifikovať konkrétna skupina pacientov s nižším rizikom hromadenia v mozgu alebo bezpečná prahová hladina pre zadržovanie v mozgu, obmedzenie používania lineárnych látok GdCA na určité indikácie alebo určité skupiny pacientov sa nepovažovalo za primerané. Výbor PRAC takisto dospel k záveru, že v praxi sú problémy s účinným obmedzením počtu dávok podaných počas života pacienta,
- výbor PRAC usúdil, že riziko súvisiace s lineárnymi intravenóznymi látkami GdCA, kyselinou gadobénovou (vo všetkých indikáciách okrem zobrazovania pečene), gadodiamidom, kyselinou gadopentetovou a gadoversetamidom prevyšuje prínosy, pričom vzal na vedomie celkový bezpečnostný profil vrátane ďalšieho potenciálneho rizika poškodenia v dôsledku hromadenia v mozgu a iných tkaninách,
- výbor PRAC vzal na vedomie, že lineárne intravenózne látky, Multihance (kyselina gadobénová) a Primovist (kyselina gadoxetová), podliehajú vychytávaniu v pečeni, a preto sú klinicky prospešné pri zobrazovaní slabovaskularizovaných pečňových lézií, najmä pri zobrazovaní v neskoršej fáze, ktoré sa nemôžu primerane preskúmať s použitím látok bez vychytávania v pečeni, a tak umožniť

včasné stanovenie diagnózy potenciálne život ohrozujúcich ochorení. Výbor PRAC preto usúdil, že prínosy kyseliny gadobénovej a kyseliny gadoxetovej prevyšujú riziká súvisiace s týmito liekmi v kontexte zobrazovania pečene,

- pokiaľ ide o liek Magnevist (kyselina gadopentetová) na intraartikulárnu injekciu, vzhľadom na nízku dávku, obmedzenú možnosť opakovaného vystavenia pacientov a neprítomnosť dôkazov o hromadení v mozgu, výbor PRAC usúdil, že prínosy tohto lieku prevyšujú jeho riziká.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že:

pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich intravenózne gadobutrol, kyselinu gadoterovú, gadoteridol, kyselinu gadoxetovú a intravenózne kyselinu gadobénovú v indikácii zobrazovania pečene, intraartikulárnu kyselinu gadoterovú a intraartikulárnu kyselinu gadopentetovú je priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku:

- zmene v povolení na uvedenie na trh pre intraartikulárnu lineárnu látku kyselinu gadopentetovú (Magnevist) a intravenózne lineárne látky kyselinu gadoxetovú (Primovist) a kyselinu gadobénovú (Multihance) so zmenami v častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku 4.1, 4.2, 4.4 a 5.2 vrátane odstránenia indikácií,
- zmene v povolení na uvedenie na trh pre makrocyclické látky [gadoteridol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), kyselina gadoterová (Dotarem a Artirem)] so zmenami v častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku 4.1 a 4.2.

Pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich intravenózne kyselinu gadobénovú (vo všetkých ďalších indikáciách okrem zobrazovania pečene), gadodiamid, kyselinu gadopentetovú (intravenózna forma) a gadoversetamid už nie je priaznivý a tieto povolenia na uvedenie na trh by sa mali pozastaviť.

Na zrušenie pozastavenia výbor PRAC odporučil, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili dôkazy:

- o klinicky dôležitých prínosoch, ktoré v súčasnosti nie sú stanovené v identifikovanej populácii alebo indikácii a ktoré prevyšujú riziká súvisiace s liekom,
- alebo že liek (potenciálne upravený alebo neupravený) nepodlieha významnej dechelácii a nevedie k zadržiavaniu gadolína v tkanivách, vrátane mozgu, u ľudí.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaní výboru PRAC

Výbor CHMP vzal na vedomie odporúčanie výboru PRAC a dospel k názoru, že sú potrebné tieto vysvetlenia odôvodnenia a odporúčania výboru PRAC:

Pokiaľ ide o výrok o skorom odstránení makrocyclických látok, že „makrocyclické látky vykazujú len dočasné zvýšenie gadolína v mozgu a podliehajú skorému odstráneniu“, výbor CHMP považoval tento výrok za dostatočne odzrkadľujúci pozorovanie, že merania gadolína v mozgu počas dlhších období preukázali rozdiely medzi lineárnymi a makrocyclickými látkami, pokiaľ ide o hromadenie v priebehu času. Tento výrok sa preto nezachoval.

Výbor CHMP ďalej posudzoval výrok, ktorý rieši potenciálne poškodenie súvisiace s hromadením gadolína v mozgu: „*hoci sa doteraz nepreukázali žiadne nežiaduce neurologické účinky, ako je poznávací porucha alebo poruchy pohybu spôsobené hromadením gadolína v mozgu, dlhodobé údaje o bezpečnosti sú obmedzené. Škodlivé účinky a potenciálna interakcia s procesmi ochorenia sú možné vzhľadom na údaje podporujúce decheláciu lineárnych látok in vivo a známu toxicitu nechelátovaného gadolína na základe neklinických údajov*“. Vzhľadom na rozsiahle vystavenie a neprítomnosť klinických alebo neklinických nežiaducich následkov hromadenia gadolína v mozgu výbor CHMP usúdil, že takéto škodlivé účinky a potenciálna interakcia s procesmi ochorenia sú „možné“ skôr než „pravdepodobné“, keďže pravdepodobné by zahŕňali väčšiu možnosť poškodenia; preto sa odstránil aj výraz „doteraz“.

Odôvodnenie týkajúce sa kožných plakov „*okrem NSF sú tiež k dispozícii dôkazy, že s vystavením lineárnym látkam GdCA sú spojené ďalšie škodlivé následky, najmä kožné plaky súvisiace s gadolíniom*“ je založené na obmedzenom počte prípadov a výbor CHMP ho preto nepovažoval za relevantné pre pozastavenie niektorých intravenózných lineárnych látok GdCA.

Pokiaľ ide o podmienku na zrušenie pozastavenia, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží dôkazy „*že liek (potenciálne upravený alebo neupravený) nepodlieha významnej dechelácii a nevedie k zadržiavaniu gadolína v tkanivách vrátane mozgu u ľudí*“, výbor CHMP celkovo súhlasil s týmto návrhom, považoval však za potrebné vysvetliť význam tejto podmienky, aby sa predišlo nesprávnemu pochopeniu. V podmienke preto nemá byť uvedené „*vrátane mozgu u ľudí*.“

Výbor CHMP okrem toho využil možnosť vysvetliť, že toxicity nechelátovaného gadolína, o ktorých sa diskutuje v neklinickej časti vedeckého odôvodnenia vyššie, sa pozorovali pri použití látok GdCA v koži a iných tkanivách (ktoré vedú k NSF a kožným plakom), ktoré pravdepodobne súvisia s gadolíniom uvoľneným z chelátu. Výbor CHMP okrem toho konštatoval, že zmeny v písomnej informácii pre používateľa pre liek Multihance (kyselina gadobénová) neboli úplne implementované v hodnotiacej správe výboru PRAC; správne znenie je uvedené v prílohe k tomuto stanovisku.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- údaje o stabilite, ako aj in vitro a neklinické štúdie dokazujú, že lineárne kontrastné látky obsahujúce gadolínium (GdCA) uvoľňujú gadolínium z ligandových molekúl vo väčšej miere než makrocyclické látky,
- gadolínium sa meralo v mozgu, nepriamo v štúdiách dokazujúcich zvýšenie intenzity signálu a priamo v štúdiách, v ktorých sa merali koncentrácie gadolína hmotnostnou spektrometriou vrátane metód, ktoré umožňujú lokalizáciu v mozgu (LA-ICP-MS) a separáciu foriem gadolína (GPC-MS),
- na základe neklinických a klinických údajov majú lineárne aj makrocyclické látky schopnosť šíriť sa v mozgu. Po použití lineárnych látok sa však gadolínium zadržiava dlhšie v merateľných hladinách a pretrváva až jeden rok alebo dlhšie,
- hoci sa doteraz nepreukázali žiadne nežiaduce neurologické účinky, ako je poznávací porucha a poruchy pohybu spôsobené hromadením gadolína v mozgu, dlhodobé údaje o bezpečnosti sú obmedzené. Škodlivé účinky a potenciálna interakcia s procesmi ochorenia sú možné vzhľadom na údaje podporujúce decheláciu lineárnych látok in vivo a známu toxicitu nechelátovaného gadolína na základe neklinických údajov,
- hromadenie gadolína bolo hlásené v neklinických a klinických štúdiách aj v rôznych iných tkanivách vrátane pečene, obličiek, svalov, kože a kostí. Z dôkazov jasne vyplýva korelácia medzi možným uvoľňovaním gadolína z ligandu a mierou zadržiavania v týchto tkanivách a orgánoch,
- lineárne látky GdCA súvisia s významným rizikom NSF, hoci sa na základe spontánneho hlásenia nežiaducich reakcií na liek zdá, že súčasné opatrenia na minimalizovanie rizika sú účinné,
- klinické štúdie, pozorovacie aj intervenčné, na úplné vyriešenie závažných výhrad týkajúcich sa potenciálnych neurologických účinkov sa nepovažujú za uskutočniteľné v primeranom časovom období. Je to spôsobené rôznymi potenciálnymi výsledkami, ktoré sú predmetom záujmu, potrebou dlhodobého sledovania a heterogenitou populácie pacientov podstupujúcich MRI,
- výbor CHMP posudzoval možnosti opatrení na minimalizovanie rizika. Keďže sa však nemohla identifikovať konkrétna skupina pacientov s nižším rizikom hromadenia v mozgu alebo bezpečná prahová hladina pre zadržiavanie v mozgu, obmedzenie používania lineárnych látok GdCA na určité indikácie alebo určité skupiny pacientov sa nepovažovalo za primerané. Výbor CHMP takisto dospel k záveru, že v praxi sú problémy s účinným obmedzením počtu dávok podaných počas života pacienta,
- výbor CHMP usúdil, že riziko súvisiace s lineárnymi intravenóznymi látkami GdCA, kyselinou gadobénovou (vo všetkých indikáciách okrem zobrazovania pečene), gadodiamidom, kyselinou gadopentetovou a gadoversetamidom prevyšuje prínosy, pričom vzal na vedomie celkový bezpečnostný profil vrátane ďalšieho potenciálneho rizika poškodenia v dôsledku hromadenia v mozgu a iných tkanivách,
- výbor CHMP vzal na vedomie, že lineárne intravenózne látky, Multihance (kyselina gadobénová) a Primovist (kyselina gadoxetová), podliehajú vychytávaniu v pečeni, a preto sú klinicky prospešné pri zobrazovaní slabovo vaskularizovaných pečňových lézií, najmä pri zobrazovaní v neskoršej fáze, ktoré sa nemôžu primerane preskúmať pri použití látok bez vychytávania v pečeni, a tak umožniť včasné stanovenie diagnózy potenciálne život ohrozujúcich ochorení. Výbor CHMP preto usúdil, že prínosy kyseliny gadobénovej a kyseliny gadoxetovej prevyšujú riziká súvisiace s týmito liekmi v kontexte zobrazovania pečene,

- pokiaľ ide o liek Magnevist (kyselina gadopentetová) na intraartikulárnu injekciu, vzhľadom na nízku dávku, obmedzenú možnosť opakovaného vystavenia pacientov a neprítomnosť dôkazov o hromadení v mozgu výbor CHMP usúdil, že prínosy tohto lieku prevyšujú jeho riziká.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich intravenózne gadobutrol, kyselinu gadoterovú, gadoteridol, kyselinu gadoxetovú a intravenózne kyselinu gadobénovú v indikácii zobrazovania pečene, intraartikulárnu kyselinu gadoterovú a intraartikulárnu kyselinu gadopentetovú ostáva priaznivý a podlieha zmenám v informáciách o lieku.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce intravenózne gadobutrol, kyselinu gadoterovú, gadoteridol, kyselinu gadoxetovú a intravenózne kyselinu gadobénovú v indikácii zobrazovania pečene, intraartikulárnu kyselinu gadoterovú a intraartikulárnu kyselinu gadopentetovú.

Výbor CHMP okrem toho usudzuje, že pomer prínosu a rizika intravenózných liekov obsahujúcich gadodiamid, kyselinu gadopentetovú a gadoversetamid už nie je priaznivý.

Výbor CHMP preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre intravenózne lieky obsahujúce gadodiamid, kyselinu gadopentetovú a gadoversetamid.

Na zrušenie pozastavenia intravenózných liekov obsahujúcich gadodiamid, kyselinu gadopentetovú a gadoversetamid držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predloží (predložia) dôkazy:

- o klinicky dôležitých prínosoch, ktoré v súčasnosti nie sú stanovené v identifikovanej populácii alebo indikácii a ktoré prevyšujú riziká súvisiace s liekom,
- alebo že liek (potenciálne upravený alebo neupravený) nepodlieha významnej dechelácii a nevedie k zadržiavaniu gadolína v tkanivách.

Výbor CHMP okrem toho súhlasil s tým, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaslal zdravotníckym pracovníkom oznámenie prostredníctvom spoločného listu DHPC, s čím držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil.