

Iktatószám: OGYÉI/27074-1/2018
Ügyintéző: Dr. Kovács Dóra
Tárgy: forgalomba hozatali engedély felfüggesztése

Sanochemia Pharmazeutika AG
Boltzmannngasse 9-11
A-1090 Bécs, Ausztria

H A T Á R O Z A T

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló **2005. évi XCV. törvény** (a továbbiakban: **Gytv.**) **18. § (8)** bekezdésében foglaltak alapján, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) előtt **2018. május 23.** napján, **OGYÉI/27074/2018** ügyszámom a **Magnetolux 500 mikromol/ml oldatos injekció (OGYI-T-21394/01-05)** (forgalomba hozatali engedély jogosultja: **Sanochemia Pharmazeutika AG**) elnevezésű gyógyszer (a továbbiakban: **Készítmény**) forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztése iránt hivatalból indult eljárásban az alábbi

h a t á r o z a t o t

hozom.

A Gytv. 18. § (8) bekezdése alapján – hivatkozással az Európai Bizottság 2017. november 23. napján kiadott, C(2017) 7941 számú határozatára – a Készítmény forgalomba hozatali engedélyét határozatlan időre

felfüggesztem, és egyben a Készítmény összes gyártási tételét a Gytv. 18. § (5) bekezdés c) pontjában foglaltak alapján a forgalomból kivonom.

Jelen határozat ellen a **Gytv. 26. § (6)** bekezdése szerint közigazgatási eljárás keretében fellebbezésnek helye nincs, azonban a vitatott közigazgatási cselekmény közlésétől számított 30 napon belül, jogsérelemre hivatkozással, az **Ákr. 114. § (1)** bekezdése alapján a véglegessé vált döntés ellen közigazgatási per indítható a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bíróság előtt. A keresetlevelet a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bíróságnak címezve, az OGYÉI-hez kell benyújtani.

Indokolás

Az Európai Bizottság 2017. november 23. napján kiadott, C(2017) 7941 számú végrehajtási határozatában a II. számú melléklet IB részében felsorolt gyógyszerek vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély felfüggesztéséről döntött. A döntés értelmében az IB mellékletben említett egyes gyógyszereket egy/több tagállam a potenciálisan nem teljesülő egészségügyi szükségletek, az adott tagállam(ok)ban rendelkezésre álló megfelelő alternatív gyógyszerek és adott esetben a kezelendő betegség természetének szempontjából kritikus

fontosságúnak minősítheti. A kritikus fontosságúnak minősített gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztése ideiglenesen elhalasztható.

A fentiek értelmében az OGYÉI tagállami hatáskörében a határozat rendelkező részében nevezett gyógyszert kritikus fontosságúnak minősítette és felfüggesztésének a Bizottság határozatának kiadásától számított hat hónapos elhalasztásáról döntött.

A gadolíniumtartalmú kontrasztanyagok (GdCA-k) a paramágneses gadolínium (III) különböző típusú szerves kelátorokkal képzett komplexei. Kontrasztfokozás céljából használják a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) és a mágneses rezonanciás angiográfia (MRA) során. A GdCA-k osztályozhatók a szerkezetük szerint: lineáris (gadodiamid, gadopentetinsav, gadobeninsav, gadoxetinsav, gadoverszetamid) vagy makrociklusos (gadoteridol, gadobutrol, gadoterinsav), illetve a képződött komplex teljes töltése szerint (ionos és nem ionos).

Egy, a 2010/83/EK irányelv 31. cikke szerinti és 2010-ben befejezett, korábbi betérjesztési eljárásban az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megállapította, hogy a GdCA-k alkalmazása összefüggésbe hozható a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) kockázatával, amely veseelégtelenségben szenvedő betegeknél jelentkező, a bőr, az ízületek és a belső szervek fibrózisával járó, súlyos és életet veszélyeztető szindróma. A CHMP megállapította, hogy az NSF kockázata eltérő az egyes gadolíniumtartalmú kontrasztanyagok tekintetében, ami alapján a GdCA-kat három különböző NSF kockázati csoportba (magas kockázat, közepes kockázat, alacsony kockázat) sorolták.

A betérjesztés lezárása óta számos, állatokkal és emberekkel végzett vizsgálatot publikáltak, amelyek a gadolínium felhalmozódását igazolták a GdCA-k alkalmazását követően a szövetekben, például a májban, a vesében, az izomban, a bőrben és a csontban. Továbbá a közelmúltban megjelent publikációk kimutatták a gadolínium agyban történő felhalmozódását is.

2016. januárban egy PSUSA (időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés egyedi értékelése) eljárás keretében a PRAC áttekintette a gadolínium agyban történő felhalmozódásával kapcsolatos, összes, rendelkezésre álló irodalmat és adatot, és javaslatot tett azon állítás törlésére a GdCA-k terméktájékoztatóiból, amely szerint a termékek nem hatolnak át az ép vér-agy gáton. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjait felkérték arra is, hogy ezekre a készítményekre vonatkozóan aktualizálják a biztonsági előírásokat a kockázatkezelési tervekben a kapott eredmények tükrében. Ugyanakkor a PRAC úgy ítélte meg, hogy az agyi felhalmozódásra és ennek klinikai következményeire vonatkozó ismereteket a megfelelő keretek között tovább kell vizsgálni, ami így egy EU-s szintű felülvizsgálatot igényel.

2016. március 9-én az Európai Bizottság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a gadolíniumot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. A PRAC értékelte a gadodiamidot, gadopentetinsavat, gadobénsavat, gadoxetinsavat, gadoteridolt, gadobutrolt, gadoterinsavat és gadoverszetamidot tartalmazó gyógyszerek biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó, összes, rendelkezésre álló adatot a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint végzett eljárás során.

Tekintetbe véve (a) a bizonyítékokat, amelyek arra utalnak, hogy a lineáris GdCA-kból felszabadul a Gd a kelátkötő molekulákból az alacsony kinetikai és termodinamikai stabilitás miatt; (b) a nem kelatizált gadolínium ismert toxicitását; (c) az adatokat, amelyek arra utalnak, hogy a lineáris GdCA-k képesek eloszlani és felhalmozódni az agyban; (d) a tényt, hogy a lineáris kontrasztanyagok felhalmozódnak és perzisztálnak az agyban akár egy éven vagy

hosszabb időn keresztül; (e) az egyéb szövetekben való lerakódást a kapcsolódó károsodással; a PRAC úgy ítélte meg, hogy valós és súlyos aggályok merülnek fel a gadolínium agyban történő felhalmozódásával összefüggő neurológiai károsodás lehetősége kapcsán. Az érintett agyterületek (például a *nucleus dentatus* és a *globus pallidus*) tükrében a lehetséges neurológiai hatások közé tartozhatnak a finommotoros készségekre gyakorolt hatások vagy a kognitív károsodás, különösen azon betegek esetében, akik olyan neurológiai betegségben szenvednek, amely elfedheti ezeket a jelenségeket.

Annak érdekében, hogy kezeljék a lehetséges neurológiai hatásokkal kapcsolatos, súlyos aggályokat, a PRAC mérlegelte a klinikai biztonságossági vizsgálatok megvalósíthatóságát az obszervációs és az intervenciós vizsgálatok tekintetében is, és megállapította, hogy a vizsgálatok nem valósíthatók meg belátható időn belül.

Továbbá, mivel nem állapítottak meg olyan specifikus betegcsoportot, akik esetében kisebb az agyi felhalmozódás kockázata, sem az agyi retenció biztonságos küszöbszintjét, a lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozását bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra nem ítélték megfelelőnek. A beteg élete során beadott dózisok számának korlátozása szintén gyakorlati nehézségekbe ütközik, ezért nem volna hatékony.

Ezért, figyelembe véve a lehetséges neurológiai károsodással, az egyéb szövetekben való lerakódással és ennek lehetséges kockázataival kapcsolatos, súlyos aggályokat, valamint a lineáris GdCA-k alkalmazásával kapcsolatban már azonosított kockázatokat (például az NSF és a gadolíniummal összefüggő plakkok jelentős kockázatát), a PRAC azon a véleményen volt, hogy az MR-felvételek kontrasztfokozásából származó előnyök nem haladják meg az ismert és a lehetséges kockázatokat ezen készítmények esetében.

Miután a PRAC 2017. márciusban tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalombahozatali engedélyek két jogosultja (Bracco és GE Healthcare) egyet nem értését fejezte ki a PRAC eredeti ajánlásával kapcsolatban.

A PRAC megerősítette, hogy megvizsgálta a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok összességét az eredeti betérjesztési eljárás összefüggésében. Ennek ellenére, valamint a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, részletes indoklások fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

Ezt követően a PRAC úgy ítélte, hogy nincsenek olyan új érvek, amelyek meggyőzően meggingatnák azt a korábbi nézetet, amely szerint a Gd dekelatizációja és a lineáris GdCA-komplexek ebből következő, alacsony stabilitása játssza a fő szerepet a szöveti lerakódásban. A lerakódott gadolínium miatti neurotoxicitás klinikai bizonyítékainak hiánya tekintetében a PRAC úgy ítélte meg, hogy bár az agyi gadolíniumretenció klinikai következményei egyelőre nem ismertek vagy tisztázatlanok, az esetismertetésekben származó információk hiánya vagy korlátozottsága nem tekinthető bizonyítéknak arra vonatkozóan, hogy nem áll fenn ilyen toxicitás.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A stabilitásra vonatkozó adatok, valamint az *in vitro* és nem klinikai vizsgálatok azt igazolják, hogy a lineáris gadolíniumtartalmú kontrasztanyagokból (GdCA-k) nagyobb mértékben szabadul fel gadolínium a kötő molekulákról a makrociklusos kontrasztanyagokhoz képest.
- Megmérték a gadolínium mennyiségét az agyban indirekt módon, a jelintenzitás növekedését mutató vizsgálatokkal, valamint direkt módon, a gadolíniumkoncentrációkat

tömegspektrometriával mérő vizsgálatokkal, beleértve olyan módszereket is, amelyek lehetővé tették az agyi lokalizációt (LA-ICP-MS) és a Gd különböző típusainak elkülönítését (GPC-MS).

- A nem klinikai adatok alapján a lineáris és a makrociklusos kontrasztanyagok is képesek eloszlni az agyban. Ugyanakkor a lineáris kontrasztanyagok visszamaradnak és perzisztálnak akár egy éven vagy hosszabb időn keresztül. A makrociklusos anyagok a Gd-nak csak átmeneti emelkedését mutatják az agyban, és korán kimosódnak.
- Bár káros neurológiai hatások, például kognitív vagy mozgászavarok eddig még nem igazolódtak a gadolínium agyi felhalmozódásának következményeként, a hosszú távú biztonságossági adatok korlátozottak. Káros hatások és a betegségek folyamataival való, potenciális kölcsönhatások valószínűsíthetők a lineáris kontrasztanyagok *in vivo* dekelatizációjára utaló adatok, valamint a nem kelatizált gadolínium ismert toxicitása alapján. Toxicitás igazolódott az egyéb szövetekben, ahol felhalmozódik (például NSF, bőrplakkok), valamint a nem klinikai adatok szerint.
- A nem klinikai és klinikai vizsgálatokban beszámoltak a gadolínium felhalmozódásáról egy sor egyéb szövet esetében is, többek között a máj, vese, izom, bőr és csont esetében. A bizonyítékok erősen a gadolínium kötésből való felszabadulásának lehetősége és az ezen szövetekben és szervekben való retenció mértéke közötti korrelációt sugallnak.
- A lineáris GdCA-k az NSF jelentős kockázatával társulnak, bár a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyak tűnnek a spontán mellékhatás-bejelentések alapján.
- Az NSF mellett arra is van bizonyíték, hogy a lineáris GdCA-expozícióhoz egyéb káros kimenetelek kapcsolódnak, különösen gadolínium-asszociált bőrplakkok.
- Úgy ítélték meg, hogy a lehetséges neurológiai hatásokkal kapcsolatos aggályok teljes mértékű feloldására a klinikai vizsgálatok – mind az obszervációs, mind az intervenciós – nem valósíthatók meg belátható időn belül. Ez a lényeges, lehetséges kimenetelek sora, a hosszú távú utánkövetés igénye és az MR-vizsgálaton áteső betegpopuláció sokféleségének a következménye.
- A PRAC mérlegelte a kockázatminimalizáló intézkedések lehetőségeit. Ugyanakkor, mivel nem sikerült azonosítani olyan specifikus betegcsoportot, akiknél kisebb az agyi felhalmozódás kockázata, sem az agyi retenció biztonságos küszöbszintjét, a lineáris GdCA-k alkalmazásának korlátozását bizonyos javallatokra vagy bizonyos betegcsoportokra nem ítélték megfelelőnek. A PRAC azt is megállapította, hogy a beteg élete során beadott dózisok számának hatékony korlátozása gyakorlati nehézségekbe ütközik.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy az intravénás lineáris GdCA-kkal, a gadobénsavval (a máj képzővizsgálata során az összes javallatra vonatkozóan), gadodiamiddal, **gadopentetinsavval** és gadoverszetamiddal **kapcsolatos kockázat** a teljes biztonságossági profil figyelembevételével, beleértve az agyban és egyéb szövetekben való felhalmozódásból származó, további lehetséges károsodást, **meghaladja az előnyöket**.
- A PRAC figyelembe vette azt, hogy az intravénás lineáris kontrasztanyagok közé tartozó Multihance-ot (gadobénsav) és Primovistet (gadoksetinsav) a máj felveszi, ezért klinikailag hasznosak a gyengén vaszkularizált májléziók képzővizsgálata során, különösen a késői fázisú képzővizsgálataiban, amelyet nem lehet megfelelően elvégezni olyan kontrasztanyagokkal, amelyeket a máj nem vesz fel, tehát ezek a készítmények korai diagnózist tesznek lehetővé potenciálisan életet veszélyeztető betegségek esetében. Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy a

gadobénsav és a gadoksetinsav előnyei meghaladják az ezen készítményekkel kapcsolatos kockázatokat a máj képkalkotó vizsgálata vonatkozásában.

- A Magnevist (gadopentetinsav) intraartikuláris injekció formájával kapcsolatban, az alacsony dózis, a beteg ismételt expozíciójának korlátozott valószínűsége, illetve az agyi felhalmozódást alátámasztó bizonyítékok hiánya figyelembevételével a PRAC úgy ítélte meg, hogy ennek a készítménynek az előnyei meghaladják a kockázatokat.

A fentiek tekintetbevételével a PRAC megállapította, hogy:

Az intravénás gadobénsavat (az összes javallatára vonatkozóan a máj képkalkotó vizsgálatának kivételével), gadodiamidot, gadopentetinsavat (iv. alkalmazás) és gadoverszetamidot tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező, és ezeket a forgalombahozatali engedélyeket **fel kell függeszteni**.

A felfüggesztés megszüntetése érdekében a PRAC azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtaniuk az alábbiakra vonatkozóan:

- klinikailag fontos előnyök, amelyeket jelenleg nem igazoltak egy azonosított populációra vagy javallatra vonatkozóan, és amelyek meghaladják a készítménnyel kapcsolatos kockázatokat;

- illetve, hogy a készítmény (amely lehet módosított vagy nem) nem megy keresztül jelentős dekelatizáción és nem vezet a gadolínium szövetekben, többek között az emberi agyban való retenciójához.

Az CHMP a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkével összhangban értékelte a PRAC 2017. július 6-án elfogadott ajánlását.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetértett a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CHMP továbbá úgy véli, hogy a gadodiamidot, **gadopentetinsavat** és gadoverszetamidot tartalmazó intravénás készítmények előny-kockázat profilja a továbbiakban **nem kedvező**.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CHMP a gadodiamidot, **gadopentetinsavat** és gadoverszetamidot tartalmazó készítmények forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

Az intravénás gadodiamidot, gadopentetinsavat és gadoverszetamidot tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeire vonatkozó felfüggesztés megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtania az alábbiakra vonatkozóan:

- **klinikailag fontos előnyök, amelyeket jelenleg nem igazoltak egy azonosított populációra vagy javallatra vonatkozóan, és amelyek meghaladják a készítménnyel kapcsolatos kockázatokat;**

- **illetve, hogy a készítmény (amely lehet módosított vagy nem) nem megy keresztül jelentős dekelatizáción és nem vezet a gadolínium szövetekben való retenciójához.**

Továbbá a CHMP egyetértett azzal, hogy a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai tájékoztatót küldjenek az egészségügyi szakembereknek egy közös, az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás formájában, amivel a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai egyetértettek.

Mivel a **Magnetolux 500 mikromol/ml oldatos injekció (OGYI-T-21394/01-05)** elnevezésű készítmény szerepel a Bizottsági határozat IB mellékletében, a Készítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztéséről határoztam és egyben a Gytv. 18. § (5) bekezdés c) pontjában foglaltak alapján elrendeltem a Készítmény összes gyártási tételének forgalomból történő kivonását.

A **Gytv. 18. § (8)** bekezdése szerint:

„A gyógyszerészeti államigazgatási szerv az Európai Gyógyszerügynökség koordinációs csoportjában elfogadott egyhangú állásfoglalás vagy az Európai Bizottság határozata alapján is felfüggesztheti, visszavonhatja a forgalomba hozatali engedélyt, továbbá elutasíthatja annak megújítását, vagy felszólíthatja a forgalomba hozatali engedély jogosultját a forgalomba hozatali engedély megfelelő módosításának kérelmezésére”

A **Gytv. 18. § (5)** bekezdése szerint:

(5) A gyógyszerészeti államigazgatási szerv a gyógyszer forgalmazását felfüggesztheti, elrendelheti annak a forgalomból történő kivonását, illetve visszahívását és megtilthatja a gyógyszer alkalmazását, ha ...

...c) a tudomására jutott adatok arra utalnak, hogy a gyógyszerrel kapcsolatban felmerült kockázatok és a gyógyszertől várható előnyök aránya oly módon változott meg, hogy kétségessé vált a biztonságos alkalmazhatóság,

Értesítési kötelezettségemnek eleget téve értesítettem a forgalomba hozatali engedély felfüggesztéséről az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló **52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 36. § (1)** bekezdésében felsoroltakat.

A fellebbezés lehetőségét a **Gytv. 26.§ (6)** bekezdése zárja ki, míg a közigazgatási per indítására vonatkozó lehetőséget az **Ákr. 114 § (1)** állapítja meg.

Az OGYÉI e határozatban foglalt döntését a **Gytv. 5. §** alapján biztosított hatáskörében, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettről szóló **28/2015 (II.25.) Korm. rendelet 4.§ (1)** bekezdésében foglalt kijelölés alapján eljárva hozta meg.

Budapest,

Dr. Szolyák Tamás
főigazgató-helyettes