

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ACIDO GADOXETICO DISODIO ATC V08CA10 (PRIMOVIST®)

Presentata da *Dr.ssa Grazia Bitti – Responsabile SC Radiologia AO Brotzu Cagliari*

In data *novembre 2013*

Per le seguenti motivazioni:

“mezzo di contrasto per la RM del fegato caratterizzato da importante escrezione biliare (30%) e perciò maggiore efficacia clinica”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La risonanza magnetica (RM) del fegato con mezzi di contrasto epatospecifici mostra un'elevata accuratezza e specificità nella diagnosi delle lesioni focali del fegato, sia rispetto a tecniche invasive (ecografia intraoperatoria) che rispetto ad altre metodiche diagnostiche non invasive come la tomografia computerizzata (CT).

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I mezzi di contrasto si dividono in paramagnetici e superparamagnetici; si tratta di ioni metallici legati a chelanti che vengono somministrati per via endovenosa (EV) e determinano un cambiamento del campo magnetico a livello dei tessuti in cui si distribuiscono.

L'effetto si esplica sui tempi di rilassamento (il tempo richiesto dagli spin in un particolare tessuto per ritornare all'equilibrio dopo una perturbazione del campo magnetico) T1 e T2, che variano a seconda del mezzo di contrasto utilizzato determinando effetti prevalentemente T1 o prevalentemente T2 dipendenti.

I mezzi di contrasto superparamagnetici (SPIO) sono costituiti da particelle di ossido di ferro, e vengono captati dal sistema reticolo endoteliale del fegato, milza e linfonodi. Inducono se studiati con sequenze T2 pesate una riduzione dell'intensità del segnale nei tessuti sani.

I mezzi di contrasto paramagnetici presentano elettroni spaiati, maggiore è il numero di elettroni spaiati maggiore è il grado di paramagnetismo.

Tra questi abbiamo il ferro, il manganese e i lantanidi: il gadolinio è il composto con il maggior numero di elettroni spaiati. Il gadolinio viene somministrato chelato ad una molecola così da ridurre la tossicità.

Il gadobenato è un mezzo di contrasto paramagnetico che grazie al suo legame proteico è dotato di una certa affinità per il fegato ed è quello attualmente utilizzato per la RM del fegato.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Primovist è indicato per il rilevamento di lesioni epatiche focali e fornisce informazioni sulla natura delle lesioni nelle immagini T1 pesate in risonanza magnetica (RM).

Somministrazione

Medicinale per uso diagnostico solo per somministrazione endovenosa.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Posologia:

Adulti: 0,1 ml per kg di peso corporeo

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di fase III ha confrontato l'acido gadoxetico (Gd-EOB-DTPA) con l'acido gadobenico in 295 pazienti con sospette lesioni focali epatiche che sono stati randomizzati 1:1 ad effettuare RM con uno dei due mezzi di contrasto (MC).

L'obiettivo primario era confrontare l'efficacia dell'enhancement raggiunto da acido gadoxetico e acido gadobenico nei pazienti con parenchima epatico e cirrotico, nelle immagini ottenute durante la fase dinamica e in quella epatocito-specifica ritardata, dopo la somministrazione dei due MC.

Dei 295 pz iniziali (popolazione ITT), sono stati esclusi per deviazioni al protocollo 31 pz; quindi la popolazione PP comprendeva 264 pz: 133 braccio acido gadoxetico (dose 0,025 nmoli= 0,1 ml/kg) e 131 braccio gadobenato (dose 0,05 nmoli= 0,1 ml/kg).

Non vi erano differenze tra i due gruppi per età e sesso, mentre il 41,1% gruppo ac gadoxetico e il 27,5% gruppo gadobenato aveva una malattia epatica diffusa; 43 pz gruppo gadoxetico e 27 pz gruppo gadobenato avevano la cirrosi epatica.

Le immagini sono state registrate prima dell'iniezione del MC, subito dopo (fase dinamica) e nella fase ritardata (20 minuti per acido gadoxetico e 40 minuti per acido gadobenico).

I parametri presi in esame sono stati:

- la S/N, ottenuta dal rapporto tra intensità di segnale nel tessuto epatico normale (SI_{LIVER}) e la deviazione standard del rumore di fondo ($SD_{BACKGROUND}$);

- l'enhancement relativo (%) così ottenuto : $(SI_{post}-SI_{pre}/SI_{pre}) \times 100$ [SI = intensità di segnale]

L'enhancement relativo nella fase post-contrasto era del 57,24% per l'ac gadoxetico vs 32,77% del gadobenato; il rapporto tra i due MC era di 1,75 (95% CI; 1,46-2,13) a favore del farmaco in studio.

La ratio S/N media aumentava a partire dalla fase precontrasto a quella postcontrasto con entrambi i MC, ma l'aumento era maggiore per l'acido gadoxetico (da 34,27 sino a 58,91) rispetto al gadobenico (da 31,7 a 39,59).

Nel sottogruppo dei pz cirrotici, l'enhancement ottenuto con acido gadoxetico (57%) era paragonabile a quello della popolazione totale (57,24%), mentre quello ottenuto con l'acido gadobenico (26,85%) era inferiore a quello della popolazione totale (32,77%).

Nella fase dinamica il rapporto S/N nel braccio acido gadoxetico aumentava a partire dalla fase precontrasto, raggiungendo il picco nella fase di equilibrio; nel braccio gadobenato invece l'enhancement aumentava nella fase veno-portale per poi diminuire all'equilibrio. Nel sottogruppo dei pazienti cirrotici l'enhancement era paragonabile a quello della popolazione totale, con l'eccezione di una diminuzione nella fase di equilibrio con l'acido gadoxetico.

In un altro studio sono stati confrontati l'efficacia nella diagnosi precoce dell'epatocarcinoma (HCC) di RM con acido gadoxetico, TAC con mezzo di contrasto, CT durante portografia arteriosa (CTAP) e TAC durante arteriografia epatica (CTAH).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

È stata confrontata l'area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore (A_z), la sensibilità e la specificità di tutte le metodiche diagnostiche.

La performance diagnostica della RM con acido gadoxetico (A_z , 0.98 and 0.99) si è mostrata maggiore rispetto alla TC con mezzo di contrasto (A_z , 0.87) e alla CTHA-CTAP (A_z , 0.85 and 0.86) soprattutto nel diagnosticare l'HCC in fase precoce, soprattutto nel caso di lesioni ≤ 20 mm.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Lo studio di Fase III, sopra descritto, mostra una superiorità dell'acido gadoxetico rispetto all'acido gadobenico, MC paramagnetico di riferimento. Una recente metanalisi, che ha esaminato 10 studi clinici selezionati, ha valutato la performance diagnostica dell'acido gadoxetico nella diagnosi dell'epatocarcinoma (HCC) con RM.

L'analisi ha mostrato che la RM con acido gadoxetico ha un'alta sensibilità (0,91 [95% CI: 0,89, 0,93]) e un'elevata specificità (0,95 [95% CI: 0,94, 0,96]) nella rilevazione dell'HCC, in particolar modo per quelli di diametro < 20 mm. Da questa metanalisi viene confermata la superiorità nei confronti dell'acido gadobenico.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'acido gadoxetico come l'acido gadobenico, mezzo di contrasto standard per la RM epatica è un mezzo di contrasto paramagnetico; viene captato dagli epatociti per circa il 50% vs il 5% dell'acido gadobenico.

Si differenziano anche nel tempo raccomandato per l'acquisizione delle immagini: 20 minuti acido gadoxetico e 40 minuti acido gadobenico. La rilassività T1 è simile tra i due MC con basso campo magnetico ma all'aumentare della forza del campo magnetico l'acido gadoxetico mostra una maggiore rilassività.

Gli studi disponibili dimostrano una maggior sensibilità nella diagnosi delle lesioni epatiche, probabilmente dovuta anche alla maggior escrezione biliare rispetto all'acido gadobenico.

La maggior sensibilità diagnostica è molto utile nella diagnosi delle lesioni epatiche, soprattutto in fase precoce.

L'acido gadoxetico risulta però essere molto più costoso dell'acido gadobenico (€ 35,644/ml vs € 5,95/ml).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Acido gadoxetico (Primovist) 1 fl 10 ml € 356,44; dose 1 ml/kg peso

Acido gadobenico sale dimeglunico 1 fl 10 ml € 59,50; dose 1 ml/kg peso

Sono entrambi in classe C

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Negli studi clinici ha dimostrato una sensibilità e una specificità maggiore rispetto ai competitor.

9. BIBLIOGRAFIA

1. R. Pozzi Mucelli - Considerazioni sui mezzi di contrasto per Risonanza Magnetica La Radiologia Medica - Radiol Med 107 (Suppl 1 al N. 4): 32-33, 2004 Edizioni Minerva Medica – Torino;
2. Primovist® RCP
3. Filippone A, Blakeborough A, Breuer J, Grazioli L, Gschwend S, Hammerstingl R, Heinz-Peer G, Kittner T, Laghi A, Leen E, Lencioni R, Lucidarme O, Rempik P, Robinson PJ, Ruehm SG, Schaefer F, Stoupis C, Tombach B, Valette PJ, Zech CJ, Huppertz A - Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: a comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. -J Magn Reson Imaging. 2010 Feb;31(2):356-64. doi: 10.1002/jmri.22054;
4. Liu X, Zou L, Liu F, Zhou Y, Song B (2013) Gadoxetic Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. PLoS ONE 8(8): e70896. doi:10.1371/journal.pone.0070896;
5. Katsuhiro Sano et al. - Imaging Study of Early Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging Radiology vol 261: Number: 3 – December 2011 <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11101840>.