

GADOXETATO DISÓDICO

En detección y caracterización de lesiones focales hepáticas

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)
Fecha 10/03/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Gadoxetato disódico

Indicación clínica solicitada: detección y caracterización de lesiones focales hepáticas

Autores / Revisores: Ana M^a Alañón Pardo/Meritxell Salazar Bravo

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Antonio Medina Benitez

Servicio: Radiología

Justificación de la solicitud: El nuevo contraste posee mayor confianza diagnóstica y mejor caracterización las lesiones hepáticas que otras técnicas

Fecha recepción de la solicitud: 26/01/09

Petición a título: Consensuada y con el visto bueno del jefe de servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Gadoxetato disódico

Nombre comercial: Primovist ®

Laboratorio: Schering

Grupo terapéutico. Denominación: medios de contraste paramagnéticos

Código ATC: V08CA

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Con receta médica

Vía de registro: Reconocimiento mutuo.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Primovist 181,43 mg/ml jeringa precargada 10 ml	1	650913		182 Euros

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El gadoxetato de sodio es un quelato estable del ácido dietilen-triamino-penta-acético bismetilado con gadolinio. Es un medio de contraste paramagnético que intensifica la señal de la resonancia magnética al interferir con el tiempo de relajación de los átomos de hidrógeno adyacente.

El efecto intensificador del contraste se debe al complejo de gadolinio estable, el Gd-EOB-DTPA. La eficacia paramagnética, la relaxividad (determinada a partir de la influencia de los protones en el plasma sobre el tiempo de relajación espín-red (*spin-lattice relaxation time*) es

aproximadamente de 8,7 mmol/seg a pH de 7, 39° C y 0,47 T y depende poco de la fuerza del campo magnético. En las imágenes ponderadas en T1, el acortamiento del tiempo de relajación espín-red de los núcleos atómicos excitados inducido por el gadolinio produce un aumento de la intensidad de la señal y, en consecuencia, un aumento del contraste de la imagen de ciertos tejidos.

El EOB-DTPA forma un complejo estable con el ión de gadolinio paramagnético con una estabilidad termodinámica sumamente elevada. El Gd-EOB-DTPA es un compuesto hidrófilo sumamente soluble en agua con una parte lipofílica debida al grupo etoxibencilo.

Las lesiones que carecen de hepatocitos, o tienen una actividad funcional mínima (quistes, metástasis, o la mayoría de los carcinomas hepatocelulares) no acumulan gadoxetato de disodio.

Adquisición de imágenes

Después de la inyección en bolo, la obtención de imágenes dinámicas durante las fases arterial, portovenosa y de equilibrio se basa en el diferente patrón temporal de realce del contraste de las diferentes lesiones hepáticas como base para la caracterización radiológica de la lesión.

El realce del parénquima hepático durante la fase de los hepatocitos ayuda a identificar el número, la distribución, la visualización y la delineación de las lesiones hepáticas, lo cual mejora la detección de las lesiones. El patrón diferencial de realce/lavado del contraste de las lesiones hepáticas complementa la información que se obtiene durante la fase dinámica.

La fase tardía (fase hepatocítica) se puede evaluar a los 20 minutos después de la inyección con una ventana de imagen que persiste durante al menos 120 minutos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Está indicado para la detección de lesiones hepáticas focales, proporcionando además información para la caracterización de las lesiones, mediante imágenes de Resonancia Magnética (RM) ponderadas en T1.

La AEM registró este fármaco por el procedimiento de reconocimiento mutuo (26/03/2004)

EMEA: El registro de este medicamento no pasó por la EMEA

FDA: Ha sido recientemente registrado por la FDA (2008), indicado para caracterizar y detectar lesiones hepáticas mediante imágenes de RM ponderadas en T1 en adultos con enfermedad hepática.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Bolo intravenoso con una velocidad de flujo de aproximadamente 2 ml/seg. La dosis recomendada en adultos es: 0,1 ml/kg de peso corporal.

No es necesario ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia renal o hepática. No obstante se recomienda precaución en IR grave, ya que se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica asociada a contrastes con gadolinio en pacientes con fallo renal grave o IRA. Igualmente se aconseja precaución en pacientes con alteraciones cardíacas.

No se recomienda su uso en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes.

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad habituales para los procedimientos de Resonancia Magnética, por ejemplo la exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos.

El paciente debe abstenerse de comer durante las dos horas previas a la exploración a fin de reducir el riesgo de aspiración, ya que las náuseas y los vómitos son reacciones adversas conocidas que pueden producirse.

En la medida de lo posible, el medio de contraste debe administrarse con el paciente en posición decúbito supino. Después de la inyección se debe mantener al paciente en observación durante al menos 30 minutos, ya que la experiencia con los medios de contraste indica que la mayoría de las reacciones adversas se producen dentro de dicho periodo.

4.4 Farmacocinética.

- Distribución

Después de la administración intravenosa, el perfil de concentración y tiempo del gadoxetato de sodio se caracteriza por una eliminación biexponencial.

Se distribuye fundamentalmente en el espacio extracelular (volumen de distribución es aproximadamente de 0,21 L/Kg).

Presenta una baja unión a las proteínas plasmáticas (inferior al 10%), no atraviesa la barrera hemato-encefálica y se difunde a través la de barrera placentaria sólo en un grado mínimo.

- Eliminación

El Gadoxetato de sodio se elimina en igual proporción por las vías renal y hepatobiliar. La vida media aproximada es de 1 hora.

Posee un aclaramiento sérico total (Cl_{tot}) aproximado de 250 mL/min., con un aclaramiento renal (Cl_r) de 120 mL/min.

- Farmacocinética en poblaciones especiales

En los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, se ha observado un aumento leve a moderado de la concentración plasmática, de la semivida y de la excreción urinaria, así como una disminución de la excreción hepatobiliar respecto de los sujetos con función hepática normal. Sin embargo, no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el realce de la señal hepática.

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, especialmente en aquellos pacientes con concentraciones séricas de bilirrubina anormalmente elevadas (> 3 mg/dL), se observa un aumento de la concentración plasmática y de la semivida junto con una disminución pronunciada de la excreción hepatobiliar y una disminución del realce de la señal en el hígado.

En los pacientes con insuficiencia renal terminal la semivida está apreciablemente prolongada y el área bajo la curva (AUC) se eleva 6 veces.

La hemodiálisis aumenta el aclaramiento del gadoxetato de sodio.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Ácido gadopentético (sal de meglumina)	idem	
Presentación	Magnevist® 469 mg/ml. Viales de 5,10,15,30 y 100ml. Jeringas precargadas 10,15 y 20 ml	Magnograf® 469 mg/ml	
Posología	0,2-0,4 ml/kg	idem	
Características diferenciales	Contraste paramagnético indicado en RM craneal, espinal y de otras regiones corporales, incluida la región otorrinofaríngea, cavidad torácica y <u>abominal</u> , mamas, pelvis y sistema músculoesquelético	idem	

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al no estar registrado por la EMEA no disponemos de la información sobre los EC pivotaes que han utilizado las agencias nacionales para su registro.

Se han encontrado ensayos clínicos sobre su uso en clínica, cuyas referencias son las siguientes:

- Huppertz A et al. Improved detection of local liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230 (1):266-75.(509.295)
- Huppertz A et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. *Radiology* 2005;234(2):468-78. (528.329)
- Hammerstingl R et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18(3):457
- Bluemke, D.A. et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005; 237: 89–98.
- Halavaara, J. et al. Liver tumor characterization: Comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT - A multicenter trial. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2006; 30: 345-354.

En cuanto a los ensayos clínicos comparativos entre los diferentes contrastes paramagnéticos:

- Zizka J et al. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 186-91
- . Dahlström N, Persson A, Albiin N, Smedby Ö, Brismar TB. *Acta Radiol* 2007;48:362-368. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in Healthy Subjects

También se dispone de un ensayo que compara el gadoxetato con otro contraste no paramagnético, el ferucarbotran (resovist®):

- Kim YK et al. Detection of liver metastases: gadoxetic acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol* 2008; (7 Nov):6 pages. (Epub ahead of print).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Huppertz A et al. Improved detection of local liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230 (1):266-75.(509.295)

- Nº de pacientes:** 169
- Diseño:** multicéntrico, prospectivo y abierto.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** RM pre y post contraste 0.025 mmol/Kg gadoxetato/correlación con examen histopatológico y ecografía intraoperatoria (como estándar de referencia)
- Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años con conocimiento o sospecha de lesiones focales hepáticas
- Criterios de exclusión:** pacientes previamente tratados con ácido gadoxetico (30 días antes

del estudio), o con otro contraste (24h), o algún agente hepático específico (2 semanas). Se excluyen también mujeres embarazadas o en lactancia.
-**Pérdidas:** por diferentes motivos quedaron 131 pacientes.
-**Tipo de análisis:** sobre 131 (por protocolo).

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Revisor 1 N (131)	Revisor 2 N (131)	Revisor 3 N (131)		
Porcentaje detección de lesiones (precontraste)	55,8%	52,7%	51,2%		
Porcentaje detección de lesiones (postcontraste RM)	68,2%	53,5%	58,9%		
RAR	12,4	-	7,7		
NNT	8	-	12		
p	<0,01	ns	<0,08		

Dos de tres lectores muestran significación estadística en la detección de lesiones en imágenes precontraste y postcontraste. Limitaciones: análisis por protocolo.

Huppertz A et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. Radiology 2005;234(2):468-78. (528.329)

-**Nº de pacientes:** 33
-**Diseño:** multicéntrico, prospectivo y abierto.
-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** RM 0.0 25 mmol/kg de gadoterato disódico/Correlación con histopatología en fase hepatocitaria y TAC en fase portal
-**Resultados:** Correlación con varios diagnósticos histopatológicos. Correlación con TAC bifásico (95%IC:0.945,0.981)

Muestra una correlación con TAC bifásico en la fase portal, y con varios diagnósticos histopatológicos en la fase hepatocitaria.
Limitaciones: número pequeño de pacientes.

Tabla 2. *Bluemke, D.A. et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. Radiology 2005; 237: 89–98.*

-**Nº de pacientes:** 172
-**Diseño:** multicéntrico, prospectivo y abierto.
-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Después de RM precontraste 169 pacientes (94 hombres y 75 mujeres) recibieron una dosis de 0.025 mmol/kg de gadoterato disódico. Se comparó precontraste frente al postcontraste y frente a la combinación de pre+postcontraste, también se comparó con el TAC. El estándar de referencial fue la biopsia intra-operatoria de los propios pacientes y su posterior análisis anatomopatológico o el seguimiento durante tres meses cuando eso no era posible.
-**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años con sospecha de lesiones hepáticas y candidatos a cirugía.
-**Criterios de exclusión:** contraindicación de resonancia magnética (claustrofobia severa, etc.), mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes que habían recibido algún contraste las 24 h previas o específico del hígado las dos semanas previas, pacientes inestables o con historia de reacciones anafilácticas, pacientes que habían recibido aceite yodado y pacientes programados para biopsia hepática en las 24 h siguientes por interferir con el apartado de seguridad.
-**Pérdidas:** a 3 pacientes ya no se les administró gadoterato. De los 169 que entraron por diferentes motivos se excluyeron 38. En consecuencia, el análisis de sensibilidad se realizó con 131 pacientes con un total de 316 lesiones hepáticas.
-**Tipo de análisis:** sobre 131 (por protocolo)

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Revisor 1 N (131)	Revisor 2 N (131)	Revisor 3 N (131)		
Porcentaje detección de lesiones hepáticas (precontraste) (1)	51,6%	53,8%	52,5%		
Porcentaje detección de lesiones hepáticas (postcontraste)(2)	64,9%	59,8%	60,8%		
RAR	13,3	-	8,3		
NNT	7,5	-	12		
p	SS	NS	SS		
Porcentaje detección de lesiones hepáticas (combinando pre y post contraste)(3)	71,5%	68%	68%		
Sensibilidad comparando 1 y 3	77%	72%	71%		
p	0,012	NS	0,027		
Porcentaje detección scanner	70,2%	67,2%	62,9%		
Porcentaje de pacientes con al menos una lesión falso positiva (RM) (N=131)	37%	31%	34%		
Porcentaje pacientes con al menos una lesión falsa positiva (scanner) (N=131)	45%	36%	43%		

El porcentaje de detección de lesiones es mayor en la RM pre y postcontraste combinada en comparación con la precontraste sólo. La sensibilidad de detección fue significativamente mayor en el postcontraste RM que en el precontraste para dos revisores. Sin embargo, hay que constatar que el análisis no se realiza por intención de tratar y que la sensibilidad frente al scanner no mostró ninguna diferencia significativa para ninguno de los revisores.

Los autores también presentan el porcentaje de falsos positivos con las dos técnicas que es algo superior con el scanner. La conclusión de los autores es que el gadaxetato de disodio aumenta la sensibilidad de la resonancia magnética en la detección de lesiones hepáticas.

Tabla 3. Halavaara, J. et al. Liver tumor characterization: Comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT - A multicenter trial. Journal of Computer Assisted Tomography 2006; 30: 345-354.

-Nº de pacientes: 235.

-Diseño: Multicéntrico, prospectivo y abierto.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: resonancia magnética con gadaxetato de disodio (0.025 mmol/Kg comparando pre y post-administración a los 20 minutos) frente a scanner con contraste de yodo en la caracterización de lesiones hepáticas. El intervalo entre una prueba y otra era como máximo de 6 semanas. Todas las imágenes eran analizadas por tres revisores ciegos y verificadas posteriormente con un estándar (mayoritariamente biopsia).

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con conocimiento o sospecha de lesiones focales hepáticas.

-Criterios de exclusión: no se especifican.

-Pérdidas: se incluyeron 235 pacientes de los que por diferentes motivos se excluyeron 59.
-Tipo de análisis: el análisis de sensibilidad se efectuó sobre los 176 pacientes que quedaron con un total de 252 lesiones.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	Revisor 1 N (175)**	Revisor 2 N (175)	Revisor 3 N (175)
- Porcentaje caracterización correcta de lesiones hepáticas (Resonancia)	169/250** (68%)	192/250 (77%)	144/250 (58%)
- Porcentaje caracterización correcta de lesiones hepáticas (Scanner)	145/250 (58%)	161/250 (64%)	138/250 (55%)
P	= 0,02	= 0,0014	NS
RRA	10	13	
NNT	10	7,7	

** En todo el trabajo se habla de 176 pacientes con 252 lesiones pero en la tabulación de los resultados aparecen 175 con 250 lesiones.

	Revisor1	Revisor2	Revisor3
Porcentaje falso positivos (Resonancia)	8%	6%	11%
Porcentaje falso positivos (Scanner)	13%	9%	17%

	Revisor1	Revisor2	Revisor3
Porcentaje falso negativos (Resonancia)	7%	5%	6%
Porcentaje falso negativos (Scanner)	8%	8%	4%

Podemos constatar como para dos revisores el porcentaje de caracterización correcta de las lesiones es estadísticamente superior con resonancia frente a scanner.

Asimismo, los autores también presentan los falsos positivos-negativos hallados para cada revisor.

La conclusión de los autores es que el gadoxetato de sodio es un buen contraste para la caracterización de las lesiones hepáticas y que la resonancia debe de considerarse como la técnica de elección.

Como crítica indicar que el análisis no se realiza por intención de tratar (siendo el porcentaje de pérdidas alto - 25%) lo que puede restar validez a los resultados. Además, podemos constatar la alta variabilidad que existe entre los diferentes revisores (desde una significación estadística elevada a una no significación).

Tabla 4. Hammerstingl R et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18(3):457

-Nº de pacientes: 162

-Diseño: multicéntrico, prospectivo y abierto

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: se incluyeron pacientes con lesiones focales de hígado conocidas o sospechadas, que habían sido programados para TAC y cirugía hepática. Cada paciente se sometió también a diagnóstico mediante RM con ác. Gadoxético, de

forma que el estudio es una comparación de la capacidad diagnóstica de RM con ac. Gadoxético o TAC en estos pacientes.

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con conocimiento o sospecha de lesiones focales hepáticas

-Criterios de exclusión: pacientes previamente tratados con ácido gadoxetico (30 días antes del estudio), o con otro contraste (24h), o algún agente hepático específico (2 semanas). Se excluyen también mujeres embarazadas o en lactancia.

-Pérdidas: un total de 162 pacientes recibieron el contraste, de los cuales 31 fueron excluidos del análisis de eficacia. Por desviación del protocolo 3 pacientes no fueron evaluables.

-Tipo de análisis: por protocolo.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	RM N(128)	TAC N(128)	RAR	NNT	p
Localización y detección de lesiones correctas*	87,42% (83.17-91.6)	77,1 (70.9-83.3)	10,44 (4.88-16,0)	9,6	ss
Detección de lesiones <1cm	42/68	25/67			
Falsos positivos	Fue mayor en la evaluación con RM que con TAC en la evaluación clínica y en un evaluador ciego, al contrario en los otros 2 evaluadores ciegos				
Diagnóstico diferencial	82,1%	71%	11.1	9,09	ss

*la evaluación ciega no alcanza la significación estadística (2,14%; 95%CI:-4.32,8,6)

La capacidad de detección de lesiones hepatobiliares con RM usando ac. Gadoxético es comparable a los resultados con TAC, con una mayor detección de lesiones pequeñas y diferentes resultados en cuanto a los falsos positivos. Se consiguen mayor información adicional para el diagnóstico diferencial en lesiones malignas y benignas con el nuevo contraste. Sin embargo la evaluación ciega no alcanza la significación estadística.

Ensayos comparativos entre del gadoxetato y otros contrastes:

Tabla 5. *Zizka J et al. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. Eur J Radiol 2007; 62(2): 186-91*

-Nº de pacientes: 107

-Diseño: prospectivo, comparativo.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 107 pacientes con indicación de resonancia magnética del abdomen superior se randomizaron a recibir gadobutrol (56 pacientes) o ac. Gadoxético (n=51) para comparar los cambios de intensidad de señal entre el escáner precontraste y la fase arterial, vena porta, equilibrio, y escáner retrasados a los 10 y 20 minutos en la aorta abdominal, vena porta, ducto biliar común, hígado e intestino

-Criterios de inclusión: No se indican

-Criterios de exclusión: fallo renal, obstrucción biliar, edad menor a 15 años

-Pérdidas: ninguna

-Tipo de análisis: intención a tratar

Resultados eficacia

Table 1
Signal intensity increase (%) related to precontrast values

	Contrast agent	Arterial	Portal	Equilibrium	10 min	20 min
Aorta	Gadobutrol	330 ± 93	305 ± 71	279 ± 61	201 ± 62	178 ± 47
	<i>p</i>	0.053	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Gadoxetic acid	295 ± 90	189 ± 48	160 ± 41	84 ± 28	63 ± 24
Portal vein	Gadobutrol	168 ± 75	267 ± 67	239 ± 59	181 ± 49	160 ± 47
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Gadoxetic acid	101 ± 61	176 ± 32	138 ± 27	72 ± 19	52 ± 17
Spleen	Gadobutrol	157 ± 48	158 ± 39	139 ± 37	90 ± 28	74 ± 26
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Gadoxetic acid	112 ± 36	89 ± 28	70 ± 22	36 ± 17	27 ± 15
Liver	Gadobutrol	28 ± 26	81 ± 27	71 ± 25	47 ± 20	40 ± 19
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001
	Gadoxetic acid	13 ± 11	46 ± 14	48 ± 16	59 ± 19	67 ± 21
Common bile duct	Gadobutrol	38 ± 37	53 ± 53	54 ± 48	54 ± 46	57 ± 50
	<i>p</i>	0.097	0.003	0.002	<0.001	<0.001
	Gadoxetic acid	26 ± 35	26 ± 34	28 ± 34	133 ± 133	457 ± 161

Note. Data are presented as mean ± standard deviation (S.D.); *p*: *p*-value between both groups by a two-sample *t*-test.

Limitaciones: además de no tener incluido en guía el gadobutrol y por tanto no poder aplicar el EC a nuestro hospital, los resultados sólo muestran del incremento de intensidad de señal, no dando datos de detección y/o caracterización de lesiones hepáticas.

- Dahlström N, Persson A, Albiin N, Smedby Ö, Brismar TB. Acta Radiol 2007;48:362-368 Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in Healthy Subjects.

10 pacientes sanos se trataron con ambos agentes: Gadobenato de dimeglumina (Multihance®) y Gadoxetato de Disodio (Primovist®)

La diferencia de intensidad de señal entre el ducto hepático común (CHD) y el parénquima hepático se midieron antes y a los 10,20,30,40,130,240 y 300 minutos tras la inyección del contraste.

Resultados:

- El realzamiento biliar se consiguió a los 10 minutos para Gadoxetato de disodio y a los 20 para Gadobenato de dimeglumina. A los 30 y 40 minutos no se observan diferencias entre ellos. A partir de ahí disminuyen, aunque algo menos en el caso de Gadoxetato de disodio.
- La intensidad de imagen en el parénquima hepático permanecía elevada más tiempo con Gadobenato de dimeglumina.
- El contraste ducto biliar a hígado era superior con Gadoxetato de disodio a los 20 minutos, entre los 20 y 40 minutos aumentaba para ambos sin encontrar diferencias, y a partir de los 40 minutos los valores del contraste eran superiores para Gd de disodio, ya que con él los valores medios del contraste aumentaban hasta los 240 minutos, mientras que disminuían a partir de los 40 min en el caso del Gd de dimeglumina.

Limitaciones: sólo 10 pacientes; no aplicable al hospital (gadobenato de dimeglumina no incluido en guía).

-Kim YK et al. Detection of liver metastases: gadoxetic acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. Eur J Radiol 2008; (7 Nov):6 pages. (Epub ahead of print).

-36 pacientes

-estudio comparativo entre el ferucarbotran (reovist®) y gadoxético en la detección de metástasis hepáticas.

-variable principal: sensibilidad de detección.
-resultados: el ácido gadoxético mostró una capacidad de detección de metástasis hepáticas comparable al ferucarbotran, no encontrándose diferencias significativas ($p=0.13$).

Limitaciones: sólo 36 pacientes. Compara frente a Reovist®, que es un contraste superparamagnético (al contrario que los quelatos con GD, que son paramagnéticos), además no está incluido en guía.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los diversos estudios que comparan la RM-gadoxetato frente a TAC tienen bastantes limitaciones: no son por intención a tratar, además en la mayoría de los ensayos, en los resultados se pueden observar diferente variabilidad de resultados para cada uno de los revisores.

En *Bluemke et al.* : El porcentaje de detección de lesiones es mayor en la RM pre y postcontraste combinada en comparación con la precontraste sólo. La sensibilidad de detección fue significativamente mayor en el postcontraste RM que en el precontraste para dos revisores. Sin embargo, hay que constatar que el análisis no se realiza por intención de tratar y que la sensibilidad frente al scanner no mostró ninguna diferencia significativa para ninguno de los revisores.

En *Halavaara et al.*: para dos revisores el porcentaje de caracterización correcta de las lesiones es estadísticamente superior con resonancia frente a scanner. El análisis no se realiza por intención de tratar (siendo el porcentaje de pérdidas alto - 25%). Además, podemos constatar la alta variabilidad que existe entre los diferentes revisores (desde una significación estadística elevada a una no significación).

En *Hammerstingl R et al.*: la capacidad de detección de lesiones hepato biliares con RM usando ac. Gadoxético es comparable a los resultados con TAC, con una mayor detección de lesiones pequeñas y diferentes resultados en cuanto a los falsos positivos. Se consiguen mayor información adicional para el diagnóstico diferencial en lesiones malignas y benignas con el nuevo contraste. Sin embargo la evaluación ciega no alcanza la significación estadística.

No se dispone de ningún EC que compare Primovist® frente a Magnevist® . En los que compara Primovist® frente a otro contraste ,o bien no determina la caracterización o detección de lesiones hepáticas (*Zizka et al.*) ,o bien, el número de pacientes es muy pequeño (*Dahlström N et al.*) o no compara frente a contraste paramagnético (*Kim YK et al.*).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- **Zech CJ et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent GD-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6 (1):43-52.**

En este estudio los autores concluyen que gadoxetato permite la adquisición de la etapa vascular parenquimatosa con una sólo aplicación, permitiendo la detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas de forma superior a otros quelatos de gadolinio o la TAC helicoidal, en especial para la detección de metástasis de menos de 1 cm y el diagnóstico diferencial de lesiones hipervasculares.

También se disponen de diversas revisiones que repasan la variedad de contrastes hepatoespecíficos y sus características:

- Karabulut N et al. Contrast agents used in MR imaging of the liver. *Diagn Inter. Radiol* 2006;12:22-30
- Smelka RC et al. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001; 218(1):27-38. (462.056)
- Reimer P et al. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004; 14):559-78.

En todas ellas, resumen:

- Medios de contraste paramagnéticos: ácido gadobénico (Multihance®) y mangafodipir (Teslascan®). Se trata de dos fármacos que, al igual que el evaluado, poseen más afinidad por los hepatocitos y son derivados del gadolinio. Se utilizan en técnicas T1.
- Medios de contraste superparamagnéticos: ferucarbotran (Resograf®, Resovist®) y óxido de hierro (III) RNM (Endorem®). Se trata de fármacos con más afinidad por el sistema retículo-endotelial y que no están relacionados estructuralmente con el grupo anterior. Se utilizan en técnicas T2.

En la guía farmacoterapéutica del hospital disponemos dentro del mismo grupo terapéutico, el ácido gadopanténico (Magnevist®) también contraste paramagnético indicado en RM craneal, espinal y de otras regiones corporales, incluida la región otorrinofaríngea, cavidad torácica y abdominal, mamas, pelvis y el sistema músculoesquelético.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

No se disponen.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Durante la fase de desarrollo clínico la incidencia total de las reacciones adversas que fueron clasificadas como relacionadas con la administración de gadoxetato de sodio fue menor del 5%, siendo la mayoría de las mismas transitorias y de intensidad leve a moderada.

Las descritas con mayor frecuencia son las gastrointestinales (náuseas y vómitos) y las cardiovasculares (vasodilatación e hipertensión).

Ninguna reacción adversa se ha presentado de forma individual con una frecuencia superior al 1%.

A continuación, en la tabla adjunta, se exponen las reacciones adversas clasificadas por sistemas corporales:

Reacciones adversas		
	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
Alteraciones del sistema nervioso	cefalea mareos parestesia alteraciones del gusto	vértigo acatisia temblor parosmia
Alteraciones cardíacas		bloqueo de rama palpitaciones
Alteraciones vasculares	vasodilatación hipertensión	
Alteraciones respiratorias, torácicas y		disnea

Reacciones adversas		
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
mediastínicas		
Alteraciones gastrointestinales	vómitos náuseas	sequedad de boca
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo		exantema prurito exantema máculopapular incremento de la sudoración
Trastornos generales y en el lugar de administración		escalofríos lumbalgia dolor astenia reacción en el lugar de inyección dolor en el lugar de inyección edema en el lugar de inyección

En los ensayos clínicos se ha informado de alteraciones en valores de laboratorio tales como aumento del hierro sérico, bilirrubina, transaminasas hepáticas, amilasa y LDH, disminución de la hemoglobina, leucocituria, hiperglucemia, aumento de la albúmina en orina, hiponatremia, aumento del fosfato inorgánico, disminución de las proteínas en suero, leucocitosis e hipopotasemia.

Durante los ensayos clínicos se monitorizó el ECG de forma habitual, observándose una prolongación transitoria del intervalo QT en algunos pacientes pero sin consecuencias clínicas asociadas.

En casos muy raros pueden producirse reacciones anafilácticas.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

- *Bluemke et al:* No se encontraron serios efectos adversos. De 169 pacientes, se observaron 28 efectos adversos en 17 (10%): dolor en el sitio de inyección, vasodilatación, dolor de cabeza, disnea, escalofríos, palpitaciones, alteraciones del gusto, vértigos, dolor de espalda y parosmia.
- *Hammerstingl et al:* el contraste fue bien tolerado. No hubo cambios relevantes en los parámetros hemodinámicos o de laboratorio. De 162 pacientes que recibieron el contraste, un total de 11 (6.8%) presentaron 21 efectos adversos (nauseas, vasodilatación, dolor de cabeza, alteración del gusto, y dolor en el sitio de inyección).
- *Halavaara et al:* No hubo cambios relevantes en parámetros hemodinámicos y laboratorio. De 231 pacientes, 17 (7.4 %) presentaron 30 efectos adversos: parestesia, dolor de cabeza, vómitos, temblor, prurito, escalofríos y astenia.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

La AGEMED ha publicado en Febrero 2007 una nota informativa de seguridad en relación con la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) y la utilización de contrastes usados en resonancia magnética con compuestos a base de gadolinio, en el que incluye al fármaco que se presenta en este informe y que por su importancia adjuntamos.

En esta nota informativa, claramente contraindica el uso de estos compuestos en los pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos de riesgo que se han sometido o se van a someter a trasplante hepático:

“ La AEMPS desea remarcar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto a la aparición de FSN asociada a la administración de los contraste para RM a base gadolinio:

- Se han presentado casos de FSN asociados a este tipo de contrastes, fundamentalmente los que contienen gadodiamida, aunque algunos casos se han notificado en relación con otros quelatos de gadolinio.
- Por estos motivos, no se deben usar contrastes con gadodiamida en pacientes con

insuficiencia renal grave y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático. Su administración en niños menores de un año de edad debe de hacerse después de una cuidadosa valoración.

- Para los demás contrastes para RM con gadolinio, deben extremarse las precauciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal grave, solo deben administrarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

- Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar, los cuales se pueden obtener en la página web de la AEMPS o a través del laboratorio comercializador.”

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes:

No se recomienda su uso en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes ya que hasta el momento no se dispone de experiencia clínica en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de 65 años de edad o mayores:

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis, pero se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Pacientes con alteraciones cardíacas graves:

Debe administrarse con precaución ya que hasta el momento la información disponible es limitada. No se puede descartar que el gadoxetato de sodio cause arritmias del tipo *torsade de points* en algunos pacientes.

Uso repetido:

No hay información clínica disponible sobre la utilización repetida del fármaco.

Embarazo:

No se tiene experiencia sobre el uso del gadoxetato de sodio durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción con dosis altas repetidas. Sólo debe administrarse durante el embarazo después de realizar un análisis exhaustivo de la relación riesgo-beneficio.

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que el gadoxetato de sodio se excreta en la leche. Se desconoce si se excreta en la leche materna humana. Se recomienda interrumpir la lactancia durante las 24 horas posteriores a su administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en seres humanos. Pero, en general, los fármacos aniónicos que se excretan principalmente por la bilis (como la rifampicina) pueden competir con el realce hepático del contraste y con su excreción biliar. Los estudios en animales demostraron que los compuestos que pertenecen al grupo de las rifamicinas bloquean la captación hepática del gadoxetato de sodio, lo cual reduce el efecto del contraste.

Se desconoce si existen interacciones con otros medicamentos.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Primovist ®	Magnevist ®	Contraste yodado (scanner) 50-100ml
Precio unitario (PVL+IVA)	182€	45,57€	27,5-55€
Posología	0,1 ml/kg	0,2 ml/kg	50-100 ml
Coste día (1 prueba*)	127,4€	63,79€	27,5-55€
Coste tratamiento completo (1 prueba)	127,4€	63,79€	27,5-55€
Costes asociados a **	119.99€	119.99€	55.38€
Coste global	247.39€	183.78€	82.88-110€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	63.61€ frente a Magnevist 137.39-164.51€ (150.95€ de media) frente a contraste yodado		

*calculado para 70 kg
** precio de una RM (Primovist® y Magnevist®), y precio de un TAC (contraste yodado)

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 63.61€ frente a Magnevist®, 137.39-164.51€ frente al contraste yodado.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No hay ensayos comparativos entre Primovist ® y Magnevist ® (sí disponible en hospital), por lo que los datos siguientes comparan el Primovist® (utilizado en RM) y contraste yodado (utilizado en scanner)

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Halavaara et al. (N 175)	Principal	Caracterización correctas de lesiones hepáticas	Contraste yodado	7.7 (revisor 2)	150.95€	1162.31€

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

A pesar de sus limitaciones, según el único estudio que nos permite efectuar este tipo de cálculo (Halavaara 2006), el coste eficacia incremental respecto del scanner oscilaría entre 978 y 1545 €

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
50	150.95€	7.7	7547.5€	6.49

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 50 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 7547.5 €.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No Procede

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El gadoxetato de sodio es un medio de contraste paramagnético que intensifica la señal de la resonancia magnética al igual que el ácido gadopanténico que actualmente se utiliza. Está indicado para la detección de lesiones hepáticas focales. Es de tipo mixto por lo que ofrece imágenes del comportamiento vascular y al mismo tiempo puede caracterizar la lesión hepática.
- En la Guía del Hospital tenemos disponible el ácido gadopanténico indicado en RM craneal, espinal y de otras regiones corporales, incluida la región otorrinofaríngea, cavidad torácica y abdominal, mamas, pelvis y el sistema músculoesquelético.
- Los quelatos de gadolinio no específicos son relativamente seguros, baratos y capaces de proporcionar información en la detección y caracterización de una gran variedad de lesiones o desordenes hepáticos.
- Los nuevos contrastes específicos deberían ser utilizados únicamente, dentro de un esquema de diagnóstico integral, para proporcionar información suplementaria que los quelatos clásicos no proporcionan (ej. detección de metástasis adicionales en pacientes con metástasis ya conocidas en los que se ha considerado la resección quirúrgica) o en pacientes en los que las imágenes obtenidas con contrastes no específicos no sean capaces de mostrar bien las imágenes (ej. imágenes postquimioterapia) o cuando puedan proveer una nueva información (ej. demostración de eliminación biliar de agentes selectivos de hepatocito).
- Los estudios con resonancia utilizando gadoxetato de sodio comparativos frente a scanner son muy limitados .

- Este nuevo contraste permite obtener resultados con mayor rapidez (fase hepatocítica se puede evaluar a los 20 min después de la administración de un bolo), aunque a penas hay estudios clínicos comparativos entre los diferentes contrastes paramagnéticos (ninguno frente a Magnevist®)

- Desde el punto de vista de la seguridad y aunque con los escasos estudios disponibles parece un fármaco relativamente bien tolerado, solamente la mayor utilización de los mismos puede establecer su verdadera seguridad. Habrá que tener en cuenta las contraindicaciones referidas en los pacientes con IR grave y pre y post trasplante hepático. (Febrero 07 AGEMED publicó una nota informativa de seguridad en relación a la aparición de fibrosis nefrogénica sistémica asociada a contrastes con gadolinio).

-Desde el punto de vista económico, el coste adicional para el hospital es de 7547.5€ (comparado RM-Primovist® frente a scanner-contraste yodado), calculado para 50 pacientes, que según el Ginf se preveen en un año.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica del producto. (<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do>)

- Huppertz A et al. Improved detection of local liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with ntraoperative findings. *Radiology* 2004; 230 (1):266-75.(509.295)

- Huppertz A et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging:correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. *Radiology* 2005;234(2):468-78. (528.329)

- Hammerstingl R et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18(3):457

- Bluemke, D.A. et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005; 237: 89–98.

- Halavaara, J. et al. Liver tumor characterization: Comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT - A multicenter trial. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2006; 30: 345-354.

-Zizka J et al. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI estudios: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 186-91

- . Dahlström N, Persson A, Albiin N, Smedby Ö, Brismar TB. *Acta Radiol* 2007;48:362-368.
Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in Healthy Subjects
- Kim YK et al. *Detection of liver metastases: gadoxetic acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. Eur J Radiol* 2008; (7 Nov):6 pages. (Epub ahead of print).
- Zech CJ et al. *MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent GD-EOB-DTPA. Magn Reson Med Sci* 2007; 6 (1):43-52.
- Karabulut N et al. *Contrast agents used in MR imaging of the liver. Diagn Inter. Radiol* 2006;12:22-30
- Smelka RC et al. *Contrast agents for MR imaging of the liver. Radiology* 2001; 218(1):27-38. (462.056)
- Reimer P et al. *Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver properties, clinical development and applications. Eur Radiol* 2004; 14):559-78.