

Domande e risposte sulla valutazione dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha ultimato una valutazione sul rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (nephrogenic systemic fibrosis o NSF) nei pazienti trattati con mezzi di contrasto contenenti gadolinio. Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che devono essere introdotte alcune raccomandazioni nelle informazioni per la prescrizione di queste medicine allo scopo di minimizzare il rischio di NSF associato al loro uso.

La valutazione è stata condotta tramite referral sotto 'Articolo 31'¹ e 'Articolo 20'².

Che cosa sono i mezzi di contrasto contenenti gadolinio?

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono agenti diagnostici utilizzati nei pazienti sottoposti ad esami di *imaging* a risonanza magnetica (MRI). Essi contengono gadolinio, un "metallo raro", che è utilizzato come "intensificatore di contrasto" per permettere di rendere visibile l'interno dell'organismo mediante la scansione. Questi medicinali sono utilizzati solamente da medici specialisti in MRI. I pazienti ricevono una iniezione del mezzo di contrasto immediatamente prima o durante l'esecuzione della scansione.

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio comprendono nove principi attivi differenti: l'acido gadobenico, il gadobutrolo, la gadodiamide, il gadofosveset, l'acido gadopentetico, l'acido gadoterico, il gadoteridolo, la gadoversetamide e l'acido gadoxetico.

Gran parte di questi medicinali sono stati autorizzati mediante procedura nazionale. Due di questi prodotti – OptiMARK (gadoversetamide) e Vasovist (gadofosveset) – hanno invece ricevuto una autorizzazione all'immissione in commercio che è valida in tutta l'Unione Europea (UE).

Perché i mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono stati sottoposti a valutazione?

L'associazione tra l'uso di mezzi di contrasto contenenti gadolinio e l'NSF è stata osservata per la prima volta nel gennaio 2006, quando sono stati osservati casi di questa malattia in Danimarca e in Austria in pazienti con problemi renali sottoposti ad indagini di MRI. L'NSF è una malattia rara che provoca ispessimento della pelle e del tessuto connettivo nei pazienti con problemi renali gravi. Essa può colpire diversi organi quali fegato, polmoni e cuore.

Durante il 2007 sono stati osservati ulteriori casi della malattia e il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) del CHMP ha effettuato un'attenta disamina per stabilire in che modo possa essere ridotto il rischio di NSF.

Nel dicembre 2007, il Gruppo Consultivo Scientifico (Scientific Advisory Group o SAG) per i Diagnostici del CHMP ha deciso di esaminare l'approccio proposto dal PhVWP. Il SAG ha convenuto con il PhVWP che il rischio di sviluppare NSF dipende dal tipo specifico di mezzo di contrasto contenente gadolinio utilizzato, e che questi mezzi di contrasto debbano essere suddivisi in tre categorie:

- **alto rischio:** gadoversetamide (OptiMARK), gadodiamide (Omniscan) e acido gadopentetico (Magnevist, MagneGita, e Gado-MRT-ratiopharm);
- **medio rischio:** gadofosveset (Vasovist), acido gadoxetico (Primovist) e acido gadobenico (MultiHance);
- **basso rischio:** acido gadoterico (Dotarem), gadoteridolo (ProHance) e gadobutrolo (Gadovist).

¹ Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC come modificata, ovvero referral a seguito di interessi che coinvolgono la Comunità Europea.

² Articolo 20 del Regolamento (CE) No 726/2004.

Il SAG ha anche sottolineato la necessità di armonizzare le informazioni per la prescrizione che riguardano l'uso di questi mezzi di contrasto in particolare nei gruppi ad alto rischio, quali donne gravide e in allattamento, bambini, anziani e pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

Conseguentemente, nel novembre 2008 l'agenzia dei medicinali danese ha chiesto al CHMP di effettuare una valutazione del rischio di NSF per i mezzi di contrasto contenenti gadolinio non autorizzati con procedura centralizzata, e di raccomandare l'adozione di misure specifiche per ridurre il rischio di sviluppare NSF. Allo stesso tempo, la Commissione Europea ha richiesto al CHMP di effettuare la stessa valutazione per i mezzi di contrasto autorizzati con procedura centralizzata.

Quali dati sono stati valutati dal CHMP?

Il CHMP ha valutato tutti i dati disponibili sul rischio di sviluppare NSF associato all'uso dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in modo particolare quelli utilizzati nei pazienti con problemi renali e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, nei neonati e nei bambini, negli anziani e nelle donne gravide o in allattamento. Tale valutazione ha incluso le informazioni derivanti dagli studi preclinici e clinici, come pure le informazioni fornite dalle aziende che producono questi medicinali.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e dei risultati della discussione scientifica all'interno del Comitato, il CHMP ha convenuto con il SAG sulla classificazione dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio in mezzi di contrasto ad alto, medio e basso rischio, sulla base del rischio di causare NSF. Comunque, il CHMP ha riconosciuto che all'interno del gruppo ad alto rischio il rischio di sviluppare NSF con gadoversetamide e gadodiamide sembra maggiore che con l'acido gadopentetico, sulla base delle proprietà fisicochimiche, degli studi nell'animale e del numero dei casi di NSF riportati a livello mondiale. Il Comitato ha anche concluso che un fattore ulteriore che può contribuire al rischio di sviluppare NSF è rappresentato dal modo in cui vengono utilizzati questi medicinali (e cioè dalla dose, da quanto spesso vengono somministrati e per quanto tempo).

Per minimizzare il rischio di NSF il Comitato ha raccomandato alcune modifiche alle informazioni sulla prescrizione di queste medicine, a seconda del gruppo di rischio di appartenenza.

Per i mezzi di contrasto contenenti gadolinio ad alto rischio, il CHMP raccomanda che:

- non siano utilizzati in pazienti con gravi problemi renali, nei pazienti che debbano essere o siano stati sottoposti a trapianto di fegato nel periodo precedente o susseguente al trapianto, e nei neonati di meno di 4 settimane, in quanto notoriamente hanno un sistema renale immaturo;
- il dosaggio sia limitato alla dose minima raccomandata nei pazienti con problemi renali di grado moderato e nei bambini fino ad 1 anno di età, e che vi sia almeno un periodo di 7 giorni tra un esame e l'altro;
- come precauzione, le donne devono interrompere l'allattamento per almeno 24 ore dopo aver ricevuto la somministrazione di un mezzo di contrasto ad alto rischio;
- tutti i pazienti devono essere esaminati per evidenziare eventuali problemi renali per mezzo di esami di laboratorio prima di ricevere la somministrazione di questi mezzi di contrasto.

Per i mezzi di contrasto a medio e basso rischio, il CHMP raccomanda che:

- devono essere aggiunte delle avvertenze alle informazioni sulla prescrizione per l'uso in pazienti con gravi problemi renali e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato;
- il dosaggio sia limitato alla dose minima raccomandata nei pazienti con gravi problemi renali, nei pazienti che debbano essere o siano stati sottoposti a trapianto di fegato nel periodo precedente o susseguente al trapianto e nei bambini fino ad 1 anno di età, e che vi sia almeno un periodo di 7 giorni tra un esame e l'altro;
- il medico e la madre sottoposta ad esame diagnostico devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per almeno 24 ore dopo l'esame;
- si raccomanda di effettuare esami di laboratorio per evidenziare eventuali problemi renali in tutti i pazienti prima di somministrare questi mezzi di contrasto

Inoltre, le informazioni sulla prescrizione di tutti i mezzi di contrasto contenenti gadolinio devono includere:

- un'avvertenza che le persone anziane possono essere a rischio particolare di sviluppare NSF, dato che i loro reni sono meno capaci di rimuovere il gadolinio dall'organismo;
- una dichiarazione che non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo dell'emodialisi (una tecnica per depurare il sangue) per prevenire o trattare l'NSF nei pazienti che non siano già sottoposti a trattamenti di emodialisi;
- informazioni sui casi di NSF riportati per ciascun mezzo di contrasto.

Infine, il CHMP raccomanda che siano eseguiti degli studi ulteriori sulla ritenzione a lungo termine del gadolinio sui tessuti umani (quali le ossa) rilasciato dai mezzi di contrasto contenenti gadolinio.

A livello nazionale sarà distribuita ai medici una comunicazione contenente i punti chiave di questa valutazione.

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e i prescrittori?

- I mezzi di contrasto contenenti gadolinio rimangono mezzi di contrasto appropriati per l'uso nei pazienti sottoposti a esami di MRI, ma i medici devono essere consapevoli dei rischi associati di sviluppare NSF specialmente nei pazienti con problemi renali, ed altri gruppi ad alto rischio
- Queste medicine devono essere utilizzate solamente in accordo con le informazioni per la prescrizione aggiornate.
- I medici devono registrare il tipo e la dose del mezzo di contrasto utilizzato.
- I pazienti che hanno delle domande in merito devono parlare con il loro medico.

Le decisioni prese dalla Commissione Europea sulla base di questa opinione saranno emanate a tempo debito.