



## Gadoxetato de Disodio

### 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial:	Primovist®
Presentaciones:	E/1 Jeringa Precargada 0.25mmol.
Laboratorio:	Química Farmacéutica Bayer
Precio adquisición:	PVL+IVA: 182 €
Grupo Terapéutico:	V08CA10: Medio de contraste paramagnético

### 2.- Solicitud:

Dr. Escribano Fernández. FEA Radiodiagnóstico. Fecha recepción de solicitud: 20 Junio 2008.  
Petición a título: Individual                      Consenso Servicio                      **Consenso + Jefe de Servicio**  
Autores del informe: Manuel J. Cárdenas Aranzana (UGC Farmacia) y Pilar Barrera Baena (UGC Digestivo)

### 3.- Farmacología<sup>1</sup>

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Detección de lesiones hepáticas focales, proporcionando además información para la caracterización de las lesiones, mediante imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1.

#### Mecanismo de acción.

Gadoxetato de Disodio es un medio de contraste paramagnético para la obtención de imágenes por Resonancia Magnética. Debido a su doble distribución extra e intracelular ofrece la posibilidad de obtener imágenes dinámicas (arterial, portal y venosa) de forma similar a los contrastes inespecíficos extracelulares e imágenes específicas celulares y de eliminación biliar similares a los contrastes puramente intracelulares, en una misma exploración que puede durar unos 25 minutos en total.

Las lesiones cuyos hepatocitos carecen, o tienen una actividad funcional mínima (quistes, metástasis, o la mayoría de los carcinomas hepatocelulares) no acumulan Primovist. El carcinoma hepatocelular bien diferenciado puede contener hepatocitos funcionantes y puede presentar cierto realce del contraste en la fase de imagen hepatocítica. Por lo tanto, se requiere una información clínica adicional para avalar un diagnóstico correcto.

#### Posología

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.

#### Farmacocinética.

*Distribución:* Se distribuye en el espacio extracelular y la sustancia sólo presenta una mínima unión a las proteínas (inferior al 10%). El compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y se difunde a través la de barrera placentaria sólo en un grado mínimo.

*Eliminación:* Se elimina en igual proporción por las vías renal y hepatobiliar.

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 las concentraciones séricas de bilirrubina, 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.

### 4.- Evaluación de la eficacia

#### 4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Fundamentalmente su ventaja y utilidad está centrada en la eliminación que presenta, ya que un 50% del fármaco se elimina vía biliar. Esto permite el estudio de fugas y fístulas biliares en colangio-RM con contraste.

En el hígado, los agentes de contraste positivos de distribución específica hepática intracelular y de distribución mixta, aportan datos para un mejor entendimiento de las características internas de ciertas lesiones focales en el hígado, mejorando la detectabilidad y la caracterización de las mismas. También permiten hacer una valoración de la anatomía de la vía biliar y a veces una estimación del funcionalismo de la célula hepática.

En lo que se refiere a la patología abdominal, tanto los agentes de contraste intracelulares como los contrastes mixtos tienen su mayor aplicación en el estudio de la patología hepática y la patología biliar.

#### **Principal Ventaja del Gadoxetato de Disodio respecto al Gadobenato de Dimeglumina:**

Con Gadobenato de Dimeglumina las imágenes tardías de captación celular deben obtenerse como mínimo al cabo de una hora de la administración del contraste lo que conlleva un consumo de tiempo excesivo mientras que con el nuevo contraste estas imágenes celulares se pueden obtener al cabo de tan solo unos 15-20 minutos después de la inyección del contraste.

La mejora en el aspecto de seguridad probablemente sea lo más importante. Desde que en febrero-2007 la Agencia Española de Medicamentos notificara la relación entre la Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) y los contrastes de gadolinio (concretamente el Onmiskan, el más usado en nuestro medio) y la recomendación/restricción de su uso en determinados pacientes (entre ellos pacientes en lista de trasplante y trasplantados de hígado) el empleo de la RNM de estos pacientes se limitó de forma considerable. Parece que la única limitación, a nivel de precaución es la insuficiencia renal grave.

#### **4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos**

##### ***Gadobenate Dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging of Intracranial metastases: effect of dose on lesion detection and delineation.***

**Schneider G, Kirchin M, Pirovano G et al. J Magn Reson Imaging 2001;14:525-539**

74 pacientes con lesiones metastásicas en SNC recibieron hasta un total de 3 dosis de 0.1 mmol/kg de GB, cada 10 minutos.

La evaluación de la eficacia se realizó por dos evaluadores independientes ciegos, comparado con imágenes sin realce.

Los resultados indican que se encontraron más lesiones tras la primera dosis con respecto a la imagen sin realce, y más en la segunda respecto a la primera. La tercera dosis no consigue mejores resultados que la segunda. Sin incidencias relevantes en seguridad.

##### ***Double-blind, efficacy evaluation of Gadobenate Dimeglumine, a Gadolinium Chelate with enhanced relaxivity, in malignant lesions of the brain.***

**Runge V, Parker J and Donovan M. Investigate Radiology 2002; 37 (5):269-280.**

Una subpoblación de 82 pacientes de un total de 410 incluidos en un EC fase III, tenían tumor en SNC intraaxial. Se randomizaron a recibir:

- 0.1mmol/kg Gadodiamina + 0.2 mmol/Kg Gadodiamina (Total 0.3mmol/kg)
- 0.05mmol/kg G.Dimeglumina+ 0.1 mmol/kg G. Dimeglumina (Total 0.15 mmol/Kg)
- 0.1mmol/kg G.Dimeglumina+ 0.1 mmol/kg G. Dimeglumina (Total 0.2 mmol/Kg)

Un laboratorio independiente realizó la evaluación de la intensidad de señal. El resultado favorecía a GB tras la primera dosis de 0.1mmol/kg vs 0.1mmol/kg de Gadodiamida. Tras la segunda dosis, los resultados eran comparables entre los tres grupos. El estudio concluye que los contrastes son equivalentes.

##### ***Primary and secondary brain tumors at MR Imaging: Bicentric Intraindividual Crossover Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine.***

**Knopp M, Runge V, Essig M et al. Radiology 2004, 230 (1):55-64.**

27 pacientes con gliomas de alto grado o metástasis se incluyeron en un estudio cruzado para comparar el realce de las lesiones entre 0.1mmol/kg de Gadopentetato de Dimeglumina y de GB. La evaluación se realizó por evaluadores ciegos externos e internos. Los resultados fueron de preferencia de GB sobre el gadopentetato, tanto en la evaluación cuali como cuantitativa.

**A multicenter, inpatient comparison of Gadobenate Dimeglumine-enhanced MRI with routinely used contrast agents at equal dosage. Colosimo C, Ruscalleda J, Korves M et al. Investigative Radiology 2001; 36 (2):72-81.**

Se comparó de forma intraindividual, en 22 pacientes, GB con otros 3 agentes que se emplean de forma rutinaria (gadopentetato, gadodiamida y gadoterato)

Los pacientes recibieron inicialmente alguno de los contrastes rutinarios a dosis de 0.1mmol/kg ó 0.2mmol/kg, y luego se exploraron empleando las mismas dosis de GB. Las imágenes se randomizaron y fueron evaluadas de forma ciega por 2 neuroradiólogos.

Los resultados muestran una mayor sensibilidad de GB sobre el resto de contrastes (93-100 vs 65%-73%) y un mayor realce en el contraste (+43% vs +27%). La eficacia fue superior para ambos revisores tanto para el recuento total de lesiones como la sensibilidad y el valor predictivo positivo para la detección de lesiones.

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

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:

Table. Mean and standard deviation of  $C_{\text{duct-liver}}$  for Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA

Delay, min	Gd-BOPTA		Gd-EOB-DTPA		n	P
	Mean $C_{\text{duct-liver}}$	SD $C_{\text{duct-liver}}$	Mean $C_{\text{duct-liver}}$	SD $C_{\text{duct-liver}}$		
0	-0.57	0.14	-0.56	0.12	30	0.84
0.25	-0.46	0.24	-0.48	0.22	30	0.76
0.8	-0.56	0.15	-0.53	0.19	30	0.46
10	-0.30	0.18	0.29	0.26	30	<0.0001
20	0.19	0.27	0.36	0.37	27	0.016
30	0.42	0.26	0.35	0.47	30	0.34
40	0.50	0.34	0.41	0.43	30	0.076
130	0.25	0.35	0.49	0.48	30	0.0002
240	0.22	0.39	0.68	0.57	30	<0.0001
300	0.24	0.39	0.52	0.44	30	<0.0001

P values demonstrate significant ( $P < 0.05$ )  $C_{\text{duct-liver}}$  differences between the contrast media at time points (delays) 10, 20, 130, 240, and 300 min.

- 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.

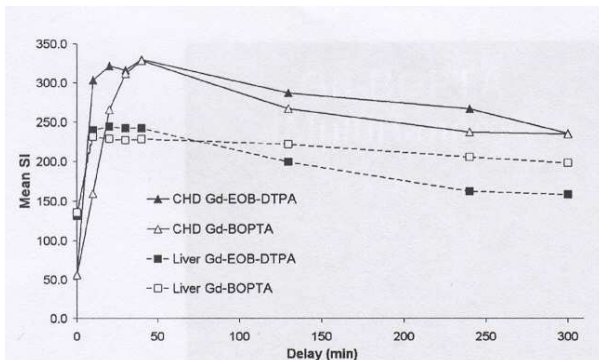


Fig. 2. Mean absolute SI values of CHD and liver for Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. The SI of liver remains at a high level for a longer time when Gd-BOPTA is used, whereas the corresponding values for Gd-EOB-DTPA decrease after a shorter plateau 10–40 min post-injection. The biliary SI rises earlier, at 10 min post-injection, for Gd-EOB-DTPA, and shows decreasing values after 40 min. From the same time point, biliary SI of Gd-BOPTA appears to decrease somewhat more.

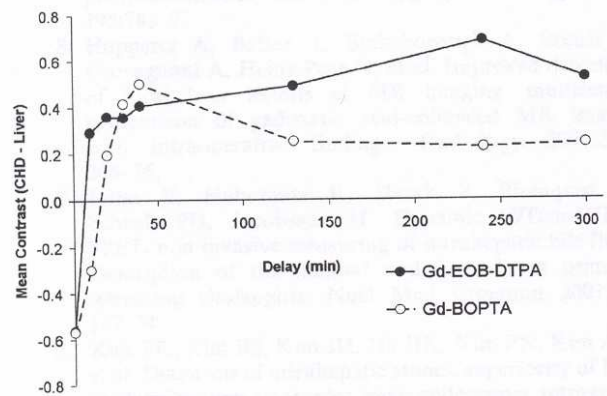


Fig. 4. Mean contrast ( $C_{\text{duct-liver}}$ ) between the common hepatic duct (CHD) and liver parenchyma at 0, 10, 20, 30, 40, 130, 240, and 300 min after injection of contrast medium. (Please refer to Table for further details.) From 40 to 240 min post-injection, there is an increase of  $C_{\text{duct-liver}}$  when using Gd-EOB-DTPA versus a decrease when using Gd-BOPTA ( $P < 0.0001$ , both).

Conclusiones: Gadoxetato de sodio presenta más rapidez de acción y mayor duración que permite un mejor examen de la excrección hepatobiliar. Se requieren más estudios con pacientes para comparar estas ventajas en la práctica clínica.

***Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI Studies: Comparisons of gadoxetic acid and gadobutrol. Zizka J, Klzo L, Ferda J, Mrklovsky M, Bukac J. Eur J of Radiol 2007; 62: 186-191***

**Diseño y objetivos:** 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.

**Resultados:**

Gadobutrol fue superior en aorta abdominal, vena porta e intestino en todas las fases. En hígado fue también superior en las fases arterial, venosa y de equilibrio.

Ac. Gadoxético fue superior en la fase selectiva de hepatocito (a los 10 y 20 minutos) y consiguió mayores cambios de intensidad de señal en hígado y ducto biliar en los escaners diferidos a 10 y 20 minutos. Gadobutrol mantuvo una intensidad de señal sin cambios en ducto biliar y disminuida en hígado.

**Conclusiones:** Gadobutrol logra mejores resultados en las fases dinámicas, tras el bolo de inyección, y gadoxético en las imágenes diferidas durante la fase de perfusión, especialmente a los 10 y 20 minutos, posibilitando realizar una colangiografía a los 20 minutos de la administración.

***Diagnostic efficacy of gadoxetix acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver sessions. European EOB-study group. Eur Radiol 2008; 18:457-467***

**Diseño y objetivos:** Se incluyeron 162 pacientes con lesiones focales de hígado conocidas o sospechada, que habían sido programados para TAC y cirugía hepática. Cada paciente se sometió también a diagnóstico mediante RM con ácido gadoxético, de forma que el estudio es una comparación de la capacidad diagnóstica de RM con ac. Gadoxético o TAC en estos pacientes. Se emplearon evaluadores de cada centro y también evaluadores ciegos

**Resultados:**

-En el análisis de localización y detección de lesiones correctas, la RM consiguió mejores resultados de sensibilidad, estadísticamente significativa: 87.42% (83.17-91.6) vs 77.1% (IC95=70.9-83.3). La evaluación ciega no alcanza la significación estadística.

-En lesiones <1cm la detección correcta fue superior con RM (42/68) vs TAC (25/67).

-El número de falsos positivos fue mayor en la evaluación con RM que con TAC en la evaluación clínica y en un evaluador ciego, y al contrario en los otros 2 evaluadores ciegos.

-En el diagnóstico diferencial, la RM con ac. Gadoxético mejoró los resultados del número de lesiones correctamente detectadas, localizadas, clasificadas o caracterizadas, con significación estadística.

**Conclusiones:**

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 consigue mayor información adicional para el diagnóstico diferencial en lesiones malignas y benignas con el nuevo contraste.

En resumen, es superior al TAC en el análisis global de la aproximación terapéutica para la detección de lesiones, localización, delineación, diagnóstico diferencial y manejo de los pacientes

## 5. Evaluación de la seguridad

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.

Ninguna reacción adversa se ha presentado de forma individual con una frecuencia superior a 1/100. Las principales reacciones adversas recogidas en Ficha Técnica, presentadas en orden de gravedad decreciente son:

Reacciones adversas		
Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea mareos disgeusia parestesia parosmia	vértigo temblor acatisia
Trastornos cardíacos		bloqueo de rama palpitaciones
Trastornos vasculares	aumento de la presión arterial rubefacción	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	trastornos respiratorios (disnea, distrés respiratorio)	
Trastornos gastrointestinales	vómitos náuseas	sequedad de boca molestias en la boca hipersecreción salivar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema prurito*	exantema máculo-papular hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		lumbalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	dolor torácico reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos)** sensación de calor	escalofríos incomodidad fatiga malestar sensibilidad anormal

\*Prurito (prurito generalizado, prurito ocular)

\*\*Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos) incluye los siguientes términos: Extravasación en el lugar de inyección, sensación de calor en el lugar de inyección, sensación de frío en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección.

## 6.- Area económica

FARMACO	Presentaciones	Coste fco/vial	Diferencia vs Primovist
Gadobenato de Dimeglumina 0.5M	Vial 15ml	45.57 €	136.43 €
	Vial 20ml	57.89 €	124.11 €
Gadobutrol 1 mmol/mlml	Vial 15ml	70.78 €	111.22 €
Gadotérico 279.32ml/ml	Vial 15ml	43.43 €	138.57 €
Gadopentético 469mg/ml	Vial 15mg	33.04 €	148.96 €
Gadoxetato de sodio	Vial 10 ml	182 €	182 €

En el caso de su empleo para vía biliar, no se utilizaban contrastes actualmente, y la estimación es de emplearlo en 50 pacientes/año. Esto supone un impacto de: 9100 €

En patología hepática (lesiones focales) se estudian en nuestro hospital unos 250 casos al año. Se estima que 130-150 de ellos se estudiarían con el nuevo contraste. Esto tendría un impacto de unos 21.000 €/año.

En total unos 30.000 € más anuales.

## 7.- Conclusiones

- Gadoxetato de Disodio es un contraste paramagnético autorizado para el diagnóstico por imagen mediante resonancia magnética (RM) de lesiones hepáticas focales. Se trata de un contraste de tipo mixto, por lo que ofrece imágenes del comportamiento vascular y al mismo tiempo puede caracterizar la lesión hepática
- Su eficacia y seguridad son adecuadas. Su eliminación en un 50% vía hepatobiliar le confiere la ventaja de poder ser empleado para la pacientes con lesiones en esta vía.
- La otra ventaja significativa está en relación a la seguridad, puesto que los contrastes basados en gadolinio se habían asociado a fibrosis nefrogénica sistémica, lo que había impedido su uso en pacientes trasplantados o en lista de trasplante.
- Finalmente, frente a gadobenato de dimeglumina presenta como ventaja la mayor rapidez en ofrecer resultados (20 minutos frente a 1 hora)
- Según la estimación de pacientes candidatos a ser tratados con este contraste, supone un impacto sanitario alto de 30.000 euros anuales
- La CFT propone incluirlo en la GFT para el estudio de pacientes con lesiones focales hepáticas y de la vía biliar, pactando con el Servicio de Radiología el número y tipo de pacientes candidatos.

## 8.- Bibliografía

1. Primovist. Ficha Técnica. Lab Química Farmacéutica Bayer.
2. Gadobenate Dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging of Intracranial metastases: effect of dose on lesion detection and delineation.
3. Schneider G, Kirchin M, Pirovano G et al. J Magn Reson Imaging 2001;14:525-539
4. Double-blind, efficacy evaluation of Gadobenate Dimeglumine, a Gadolinium Chelate with enhanced relaxivity, in malignant lesions of the brain.
5. Runge V, Parker J and Donovan M. Investigate Radiology 2002; 37 (5):269-280.
6. Primary and secondary brain tumors at MR Imaging: Bicentric Intraindividual Crossover Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Gadopentetate Dimeglumine.
7. Knopp M, Runge V, Essig M et al. Radiology 2004, 230 (1):55-64.
8. A multicenter, inpatient comparison of Gadobenate Dimeglumine-enhanced MRI with routinely used contrast agents at equal dosage. Colosimo C, Rusalleda J, Korves M et al. Investigative Radiology 2001; 36 (2):72-81.
9. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in Healthy Subjects. Dahlström N, Persson A, Albiin N, Smedby Ö, Brismar TB. Acta Radiol 2007; 48:362-368
10. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI Studies: Comparisons of gadoxetic acid and gadobutrol. Zizka J, Klzo L, Ferda J, Mrklovsky M, Bukac J. Eur J of Radiol 2007; 62: 186-191
11. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver sessions. European EOB-study group. Eur Radiol 2008; 18:457-467