

Domande e risposte sull'esame dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio

L'Agenzia europea per i medicinali ha condotto un esame del rischio di fibrosi sistemica nefrogenica nei pazienti che ricevono mezzi di contrasto contenenti gadolinio. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che devono essere introdotti alcuni accorgimenti nelle informazioni relative alla prescrizione di questi medicinali, per ridurre al minimo il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica associato al loro impiego.

L'esame è stato condotto nel quadro delle procedure di deferimento ai sensi dell'"articolo 31"¹ e dell'"articolo 20"².

Che cosa sono i mezzi di contrasto contenenti gadolinio?

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono agenti diagnostici usati nei pazienti sottoposti a scansione con risonanza magnetica per immagini (RMI). Contengono gadolinio, un metallo delle cosiddette "terre rare", che viene impiegato come "intensificatore di contrasto" per contribuire a rendere più visibile l'interno del corpo sulle immagini acquisite. L'utilizzo di questi medicinali è riservato agli specialisti in risonanza magnetica. I pazienti ricevono un'iniezione del mezzo di contrasto subito prima o durante l'esecuzione della scansione.

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

La maggior parte di questi medicinali è autorizzata a livello nazionale. Due dei prodotti – OptiMARK (gadoversetamide) e Vasovist (gadofosveset) – hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'Unione europea (UE).

Perché sono stati esaminati i mezzi di contrasto contenenti gadolinio?

L'associazione tra l'uso di mezzi di contrasto contenenti gadolinio e la fibrosi sistemica nefrogenica è stata osservata per la prima volta nel gennaio del 2006, quando furono segnalati casi della malattia in Danimarca e in Austria in pazienti con problemi renali sottoposti a RMI. La fibrosi sistemica nefrogenica è una malattia rara che provoca l'ispessimento della pelle e dei tessuti connettivi nei pazienti con gravi problemi renali. Può colpire diversi organi quali il fegato, i polmoni e il cuore.

Nel corso del 2007 sono stati segnalati altri casi della malattia, e il gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP) del CHMP ha tenuto diverse discussioni per stabilire in che modo si potesse ridurre il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica.

¹ Articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, deferimento per interesse della Comunità.

² Articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Nel dicembre del 2007 il gruppo consultivo scientifico (SAG) per la diagnostica del CHMP è stato convocato per discutere dell'approccio adottato dal PhVWP. Il gruppo consultivo scientifico ha convenuto con il PhVWP che il rischio di sviluppo di fibrosi sistemica nefrogenica dipende dal tipo di mezzo di contrasto contenente gadolinio utilizzato e ha suggerito di suddividere questi agenti 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).

Il gruppo consultivo scientifico ha anche sottolineato l'esigenza di armonizzare le informazioni relative alla prescrizione per l'uso di questi agenti, specialmente nei gruppi ad alto rischio, come donne in gravidanza e in allattamento, bambini, anziani e pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

Di conseguenza, nel novembre del 2008 l'agenzia di regolamentazione per i medicinali danese ha chiesto al CHMP di condurre una valutazione del rischio di fibrosi sistemica nefrogenica per i mezzi di contrasto contenenti gadolinio senza autorizzazione centralizzata e di raccomandare provvedimenti che si potrebbero adottare per ridurre questo rischio. Allo stesso tempo, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di svolgere la stessa valutazione per gli agenti con autorizzazione centralizzata.

Quali dati sono stati esaminati dal CHMP?

Il CHMP ha valutato tutte le informazioni disponibili sui rischi di fibrosi sistemica nefrogenica associata all'uso di mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in particolare quelli utilizzati in pazienti con problemi renali e pazienti sottoposti a trapianto di fegato, nei neonati e nei lattanti, negli anziani e nelle donne in gravidanza o in allattamento. Queste informazioni comprendevano dati derivanti da studi preclinici e clinici oltre a informazioni fornite dalle aziende che producono i medicinali.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

In base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e alla discussione scientifica interna al comitato, il CHMP ha concordato con la classificazione del gruppo consultivo scientifico dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio in agenti ad alto, medio e basso rischio, in base al rischio di provocare la fibrosi sistemica nefrogenica. Tuttavia, il CHMP ha riconosciuto che, nell'ambito del gruppo ad alto rischio, il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica con gadoversetamide e gadodiamide appare più elevato di quello associato ad acido gadopentetico, sulla base delle proprietà fisico-chimiche, degli studi sugli animali e del numero di casi di fibrosi sistemica nefrogenica segnalati nel mondo. Il comitato ha anche concluso che un altro fattore che potrebbe contribuire al rischio di fibrosi sistemica nefrogenica è il modo in cui si usano questi medicinali (ad esempio, il dosaggio e la frequenza e durata della somministrazione).

Per ridurre al minimo il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica, il comitato ha raccomandato una serie di modifiche alle informazioni relative alla prescrizione di questi medicinali a seconda della classificazione del rischio degli agenti.

Per i mezzi di contrasto contenenti gadolinio ad alto rischio, il CHMP ha formulato le seguenti raccomandazioni:

- non devono essere usati in pazienti con problemi renali gravi, in pazienti nel periodo precedente e successivo al trapianto di fegato e nei neonati di età inferiore alle quattro settimane che notoriamente hanno reni immaturi;
- la dose deve essere limitata alla dose minima raccomandata nei pazienti con moderati problemi ai reni e nei bambini fino a un anno d'età, e devono trascorrere almeno sette giorni tra una risonanza e l'altra;
- per precauzione, l'allattamento al seno deve essere sospeso per almeno 24 ore dopo che la paziente ha ricevuto un agente ad alto rischio;
- tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi di screening per problemi renali prima di ricevere questi agenti.

Per gli agenti a medio e basso rischio, il CHMP ha formulato le seguenti raccomandazioni:

- devono essere aggiunte avvertenze alle informazioni relative alla prescrizione rispetto all'uso nei pazienti con problemi renali gravi e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato;
- la dose deve essere limitata alla dose minima raccomandata nei pazienti con gravi problemi ai reni, nei pazienti nel periodo precedente e successivo al trapianto di fegato e nei neonati e lattanti fino a un anno d'età, e devono trascorrere almeno sette giorni tra una risonanza e l'altra;
- la decisione di continuare o sospendere l'allattamento al seno per almeno 24 ore dopo una risonanza deve essere assunta dal medico e dalla madre;
- le analisi di screening per problemi renali mediante prove di laboratorio sono raccomandate per tutti i pazienti prima dell'assunzione di questi agenti.

Inoltre, le informazioni relative alla prescrizione di tutti i mezzi di contrasto contenenti gadolinio devono comprendere:

- un'avvertenza che gli anziani possono essere particolarmente a rischio di fibrosi sistemica nefrogenica perché i loro reni hanno una capacità inferiore di eliminare il gadolinio dall'organismo;
- una dichiarazione che non esistono prove a sostegno dell'avvio dell'emodialisi (tecnica di depurazione del sangue) per prevenire o trattare la fibrosi sistemica nefrogenica nei pazienti che non sono già in emodialisi;
- informazioni sui casi di fibrosi sistemica nefrogenica segnalati per ciascun agente.

Infine, il CHMP ha raccomandato lo svolgimento di altri studi sulla conservazione a lungo termine nei tessuti umani (ad esempio nelle ossa) del gadolinio rilasciato dai mezzi di contrasto contenenti gadolinio.

Una comunicazione contenente i messaggi fondamentali di questo esame sarà distribuita ai medici a livello nazionale.

Quali sono le raccomandazioni per pazienti e medici prescriventi?

- I mezzi di contrasto contenenti gadolinio restano agenti diagnostici idonei per l'uso nei pazienti che si sottopongono a risonanza magnetica per immagini, ma i medici devono essere consapevoli del rischio associato di fibrosi sistemica nefrogenica, specialmente nei pazienti con problemi ai reni e altri gruppi ad alto rischio.
- Questi medicinali devono essere usati esclusivamente in conformità alle informazioni relative alla prescrizione aggiornate.
- I medici devono registrare nelle note del paziente il tipo e la dose di mezzo di contrasto utilizzati.
- I pazienti che hanno domande devono rivolgersi al medico.

La Commissione europea ha adottato una decisione il 1° luglio 2010.