

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DO REQUERENTE / TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
França		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANÇA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL no momento da calibragem	Solução injectável	Via intravenosa	Para 1 mL de substância medicamentosa: Fludeoxiglucose (18F) – 500 MBq no momento da calibragem, Água para injeção – 1,00g, Citrato de sódio – 0,62% (v/v), Cloreto de sódio – 0,41% (v/v), Ácido clorídrico 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidróxido de sódio 0,24% (v/v)
Alemanha		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANÇA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL no momento da calibragem	Solução injectável	Via intravenosa	Para 1 mL de substância medicamentosa: Fludeoxiglucose (18F) – 500 MBq no momento da calibragem, Água para injeção – 1,00g, Citrato de sódio – 0,62% (v/v), Cloreto de sódio – 0,41% (v/v), Ácido clorídrico 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidróxido de sódio 0,24% (v/v)
Polónia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANÇA	GLUSCAN PL	500 MBq/mL no momento da calibragem	Solução injectável	Via intravenosa	Para 1 mL de substância medicamentosa: Fludeoxiglucose (18F) – 500 MBq no momento da calibragem, Água para injeção – 1,00g, Citrato de sódio – 0,62% (v/v), Cloreto de sódio – 0,41% (v/v), Ácido clorídrico 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v)

							Hidróxido de sódio 0,24% (v/v)
Portugal		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANÇA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL no momento da calibragem	Solução injectável	Via intravenosa	Para 1 mL de substância medicamentosa: Fludeoxiglucose (18F) – 500 MBq no momento da calibragem, Água para injeção – 1,00g, Citrato de sódio – 0,62% (v/v), Cloreto de sódio – 0,41% (v/v), Ácido clorídrico 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidróxido de sódio 0,24% (v/v)
Espanha		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANÇA	GLUSCAN 500	500 MBq/mL no momento da calibragem	Solução injectável	Via intravenosa	Para 1 mL de substância medicamentosa: Fludeoxiglucose (18F) – 500 MBq no momento da calibragem, Água para injeção – 1,00g, Citrato de sódio – 0,62% (v/v), Cloreto de sódio – 0,41% (v/v), Ácido clorídrico 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Hidróxido de sódio 0,24% (v/v)

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER FAVORÁVEL
APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE GLUSCAN 500 E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

O Gluscan é um radiofármaco composto por fluodesoxiglucose (^{18}F), abreviada como FDG. A fluodesoxiglucose (^{18}F) é um análogo da glucose que é acumulado em todas as células que utilizam glucose como fonte de energia primária. A fluodesoxiglucose (^{18}F) acumula-se em tumores com um consumo elevado de glucose. A fluodesoxiglucose (^{18}F) atravessa a barreira hemato-encefálica e os focos epileptogénicos exibem um metabolismo da glucose reduzido nas fases isentas de crises. A fluodesoxiglucose (^{18}F) é também acumulada pelo miocárdio, em especial durante e após isquemia reversível do miocárdio, altura em que ocorre uma captação mais elevada de glucose pelas células do miocárdio.

O Gluscan destina-se à utilização em indicações oncológicas, cardiológicas e neurológicas e em doenças infecciosas ou inflamatórias. As três indicações de oncologia, cardiologia e neurologia são estabelecidas no RCM principal para esta substância activa. Estas indicações foram, cada uma delas, baseadas num processo biológico, i.e. na captação de glucose por órgãos ou tecidos específicos: a captação aumentada das células malignas, a captação persistente pelas células viáveis do miocárdio que estão em perigo, e a redução da captação pelos neurónios do córtex responsáveis pela promoção da epilepsia quando o doente não está a sofrer uma crise.

A particularidade do presente pedido reside no facto de a indicação proposta, relativa a doenças infecciosas ou inflamatórias, não fazer actualmente parte do RCM principal para a FDG. Tal como acontece com as outras indicações do RCM principal, a indicação relativa a doenças infecciosas ou inflamatórias também se baseia num processo biológico: a captação de glucose por tecidos ou estruturas com um conteúdo anómalo de leucócitos activados. Destina-se a utilização em doentes com doenças infecciosas ou inflamatórias nos cenários propostos. É provável que uma técnica para a captação de imagens específicas de tecidos ou estruturas com um conteúdo anómalo de leucócitos activados proporcione informações importantes para a gestão de doentes com doenças infecciosas e inflamatórias.

O presente pedido é efectuado ao abrigo da seguinte base jurídica: artigo 10.º-a da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada – relativa a pedidos que têm como base um uso médico bem estabelecido, fundamentado através de referências à bibliografia científica publicada.

No entanto, os EMI discordantes, que não consideraram o pedido relativo ao Gluscan aceitável, apresentaram várias objecções. A questão foi remetida para o CMD(h), tendo o EMR realizado uma avaliação. Dado que ao Dia 60 não se tinha atingido um acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP. O CHMP avaliou o dossiê e os dados disponíveis, incluindo as questões levantadas pelos EMI discordantes.

No total, existem até à data comunicações em séries publicadas relativas a 6125 doentes de todo o mundo (excluindo relatórios de caso) que beneficiaram de tomografia de emissão de positrões com FDG (FDG PET) indicada para inflamação/e infecção (excluindo observações casuais de infecção/inflamação em doentes referidos para outra indicação). A primeira publicação de uma série referente a 7 doentes com sarcoidose data de 1994, existindo comunicações relativas a um total de 1988 doentes em séries publicadas para as séries UE entre 1999 e 2009. Além disso, a FDG encontra-se já registada em 3 Estados-Membros da UE (EI, UK e CZ) para esta “nova” indicação referente a doenças infecciosas ou inflamatórias e os resultados iniciais considerados favoráveis nestes países foram confirmados pela experiência da utilização contínua. O CHMP concordou que existe uma longa experiência de utilização contínua de FDG, a qual apoia o seu uso bem estabelecido.

A qualidade dos dados utilizados na avaliação da eficácia foi verificada (homogeneidade da série num determinado cenário de acordo com critérios de inclusão explícitos, imagens adquiridas de acordo com um protocolo aceite disponível para a FDG e também para o produto de comparação em estudos

comparativos, e descrição do padrão de veracidade obtido em todos os doentes cuja avaliação era possível, excepto no caso de um estudo do impacto apenas sobre a gestão), tendo sido demonstrado que se encontram em linha com os requisitos dos Pontos a Considerar (PaC) na Avaliação de Agentes de Diagnóstico (CPMP/EWP/1119/98). A qualidade dos estudos que foram mantidos para a análise, depois de muitos outros terem sido excluídos, foi confirmada em meta-análises publicadas ou artigos recentes de revisão, em vários cenários.

Além disso, quando os estudos relativos à mesma doença foram agrupados, o desempenho do diagnóstico foi determinado e considerado pelo menos igual ao do produto de comparação, relativamente a todas as doenças infecciosas e inflamatórias requeridas. Foi comunicado um impacto geral elevado a nível da gestão dos doentes no que respeita à indicação geral e a todas as doenças específicas. Este impacto foi abordado indirectamente relativamente a dois cenários.

O CHMP concordou que a eficácia clínica (desempenho do diagnóstico e impacto sobre o raciocínio do diagnóstico) da PET/PET-CT com FDG tinha sido demonstrada de forma adequada.

O desempenho técnico – a superioridade da FDG em relação a todos os radiofármacos de comparação foi documentada em artigos e é aplicável a todos os cenários propostos relativos a estas indicações.

Concluiu-se que:

- a resolução intrínseca de um aparelho de PET é duas vezes superior à de uma câmara de cintilação gama com um colimador de baixa potência utilizado com tecnécio-99m e mais de duas vezes superior à de um colimador de potência média utilizado com gálio-67 ou índio-111,
- o tempo de espera para um doente (1 h entre a injeção e a aquisição da imagem) é o mais curto de entre todos os radiofármacos registados neste campo,
- os outros inconvenientes/riscos para o doente são inferiores aos do gálio-67 (preparação complexa do doente) ou aos de técnicas com leucócitos marcados, que requerem a extracção de uma grande quantidade de sangue e incluem o risco de erros durante a re-injeção,
- a dosimetria para a FDG PET é semelhante à aplicada em produtos marcados com tecnécio-99m e mais favorável que a de radiofármacos à base de gálio-67 ou índio-111.

Por conseguinte, o CHMP reconheceu que o desempenho técnico e a conveniência do procedimento com FDG representa um benefício geral nesta indicação. Este benefício deve ser claramente diferenciado do desempenho no diagnóstico.

No que respeita à eficácia de diagnóstico da fluodesoxiglucose (^{18}F) em doentes com imunodeficiência, o Requerente forneceu dados da literatura que demonstram que a FDG PET é eficaz na detecção de doenças malignas e/ou doenças infecciosas em doentes com SIDA.

Para o efeito de uma redução das contagens de leucócitos em doentes com disfunção leucocitária, foi demonstrado que, em doentes com mieloma, “a FDG-PET pode ter valor diagnóstico no caso de neutropenia grave, ao contrário da maioria das outras técnicas de imagiologia nuclear” (Mahfouz (2005)). Torna-se óbvio que a marcação *in vitro* de leucócitos em circulação, a qual é necessária em alguns processos de comparação (leucócitos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO ou oxina indida [^{111}In]) é impedida por uma contagem de leucócitos reduzida. No entanto, o mesmo não sucede com a FDG, a qual tem como alvo, *in vivo*, os focos de leucócitos activados. O Requerente reivindica que, tanto quanto sabe (neste momento), não existem comunicações sobre a disfunção leucocitária que conduza ao facto de estes serem incapazes de activação na vizinhança das células-alvo.

Relativamente a doentes sujeitos a medicação concomitante específica, como antibióticos e anti-inflamatórios, o senso comum indica que, nos cenários reivindicados correspondentes, de doenças de longa duração ou crónicas (febre de origem indeterminada (FOI), infecção crónica do osso, suspeita de infecção de prótese da anca, doença inflamatória intestinal activa (DII), ...), estes não eram tão eficazes, uma vez que a FDG PET foi recomendada aos doentes. Dado que a FDG PET diagnostica com precisão estas doenças, a interferência destas terapêuticas inevitáveis seria, certamente, considerada como tendo uma importância reduzida. Este facto foi confirmado em 2000

por Meller: “A terapêutica imunossupressora e com antibióticos não pareceu influenciar os resultados da recolha de imagens com FDG, dado que 66 % dos doentes tratados exibiram uma captação patológica que clarificou a causa da febre”.

Foi demonstrado que os corticosteróides reduzem profundamente ou suprimem a captação de FDG. Este facto foi principalmente comunicado relativamente à sarcoidose e também à vasculite (Rehàk 2006). Neste cenário, Walter (2005) relatou uma taxa de detecção de vasos sanguíneos patologicamente alargados de 8/9 = 89 % sem tratamento vs. 10/21 = 48 % com corticosteróides. Um EMI propôs a inclusão de um parágrafo que destaca o efeito dos corticosteróides sobre a captação de FDG na indicação de infecção e inflamação, bem como a consideração de uma interrupção temporária desta terapêutica na secção 4.5 do RCM (Interações medicamentosas e outras formas de interação), a qual foi subsequentemente sancionada pelo CHMP.

Deve levar-se em conta que os efeitos farmacodinâmicos destes medicamentos (*e.g.* corticosteróides) sobre os leucócitos que estão a captar FDG são idênticos em todos os cenários, não existindo a necessidade da demonstração da interferência caso a caso, mesmo apesar de a consequência sobre o raciocínio de diagnóstico poder ser diferente de um cenário para outro.

Não existem razões para prever uma eficácia reduzida em crianças, em comparação com adultos, no que respeita a um exame de diagnóstico útil num largo espectro de causas que são encontradas tanto em crianças como em adultos, não existindo qualquer especificidade metabólica em crianças. Deve igualmente notar-se o facto de a FDG se encontrar há muito registada para linfoma na infância, apesar de na altura não existirem mais dados publicados relativos a crianças do que os actualmente disponíveis referentes à indicação infecção/inflamação. É igualmente verdade que uma ponderação cuidadosa da indicação é especificada no RCM em relação a qualquer utilização pediátrica. Por conseguinte, o CHMP concordou que a redacção actual do RCM no que respeita à utilização em crianças é igualmente adaptada para a indicação infecção/inflamação (apagando-se a palavra “oncologia”).

O Requerente também refere alguns estudos específicos que foram efectuados num total de 88 doentes relativamente à DII (Lemberg 2005, Löffler 2006), e para a doença granulomatosa crónica com lesões do intestino em 5 de 7 doentes de Gungör (2001), e algumas crianças que foram também incluídas numa série com outras patologias (p. ex. 13 crianças com FOI). O impacto sobre a gestão foi tão óbvio como nos adultos (FOI, DII), tendo sido ainda mais pronunciado no caso de granulomatose (Gungör 2001). Seria desfavorável e contrário às Directivas Euratom (optimização da irradiação) excluir as crianças do benefício da FDG PET na infecção e inflamação (em particular no caso de FOI ou DII), uma vez que outras opções de técnicas cintigráficas (cintigrafia com gálio-67, cintigrafia de leucócitos marcados com índio 111) representam um peso superior de irradiação e/ou são mais exigentes e conduziriam a uma gestão menos conveniente nas crianças que nos adultos.

Apesar de se poder argumentar que a dose eficaz de irradiação proveniente de compostos marcados com ^{99m}Tc ser semelhante à da FDG, a substância de comparação marcada com ^{99m}Tc mais fácil de utilizar, em imunocintigrafia, está contra-indicada em crianças devido a uma razão bem documentada: nomeadamente, que a ocorrência de anticorpos irá impedir qualquer utilização adicional. Os inconvenientes e riscos de leucócitos marcados *in vitro* com ^{99m}Tc HMPAO são óbvios: a extracção de uma grande quantidade de sangue de uma criança para marcação *in vitro* e a anafilaxia. Além disso, os leucócitos marcados *in vitro* com ^{99m}Tc HMPAO não estão indicados para todo o espectro coberto pela FDG, uma vez que os leucócitos envolvidos em muitas infecções crónicas e doenças inflamatórias que não se encontram em circulação não são marcados, e que a reserva na medula óssea é elevada, impedindo a detecção de focos no esqueleto axial.

Tal como foi referido em cima, seria contra o princípio da optimização estabelecido na Directiva Euratom (transposta para a legislação de todos os Estados-Membros da UE) excluir as crianças dos benefícios da FDG PET nas doenças infecciosas/inflamatórias, dado que outras opções de cintigrafia são, na verdade, mais pesadas em termos de irradiação da criança (cintigrafia com gálio-67, cintigrafia com leucócitos marcados com índio-111) ou dos técnicos (marcação *in vitro* com tecnécio-99m

HMPAO), sem qualquer benefício a nível da eficácia. Com esta substituição de gálio-67 por FDG, a exposição à radiação é reduzida por um factor de 3-5, o que tem uma grande importância em crianças com doenças benignas. Por conseguinte, o CHMP concordou que a população pediátrica com idade inferior a 18 anos seja incluída no RCM. A subsecção “População com idade inferior a 18 anos” na secção 4.2 Posologia e modo de administração foi alterada, tendo a palavra “oncológico” sido eliminada.

Os Quadros de Dosimetria na secção 11 já incluem doses calculadas para crianças.

Até à data, a utilização de FDG PET-CT foi comunicada relativamente a todas as 10 indicações propostas para “Doenças infecciosas ou inflamatórias”, excepto para a detecção de infecção na prótese da anca. Neste cenário, a tomografia computadorizada (CT) não é muito útil devido aos artefactos induzidos pelo endurecimento do feixe na vizinhança da prótese de metal. Por outro lado, esta não é uma contra-indicação, dado que as imagens não atenuadas e corrigidas da PET permanecem isentas de artefactos.

A posologia (de facto, a actividade injectada) recomendada no RCM principal, 100-400 MBq, com uma adaptação para crianças, encontra-se em linha com a actividade utilizada nos estudos clínicos referidos para infecção/inflamação, independentemente da máquina utilizada, PET, CDET ou PET-CT. Não é necessária uma adaptação relativa ao cenário clínico, embora seja necessária uma adaptação (dentro da gama acima mencionada) de acordo com o peso corporal do doente e com o tipo de equipamento PET(/CT) utilizado para a técnica de imagiologia.

A utilização de PET-CT é uma questão que depende do equipamento do centro de imagiologia PET e das orientações profissionais (incluindo a Directiva Euratom acima referida, que define a justificação e a optimização da irradiação), e não é necessário que seja abordada no RCM, excepto nos casos em que foi demonstrado que a PET-CT aumenta a eficácia. A eficácia superior foi demonstrada nalguns casos na área da oncologia, e é referida no RCM principal, mas não se verifica actualmente a nível da indicação de infecção/inflamação.

Os dados de segurança referentes à tecnologia combinada PET/CT não diferem dos da PET: a única diferença é um aumento na dose de radiação devido à CT de dose reduzida, o qual não resulta em qualquer consequência detectável. A dose total eficaz de FDG em PET/CT com uma CT de dose reduzida é inferior à de uma CT de diagnóstico com contraste total melhorado da mesma área.

Dado que a protecção contra a radiação faz parte da segurança, é igualmente de notar que, apesar de todos os radiofármacos de diagnóstico registados serem globalmente seguros, a FDG parece estar entre os mais seguros, produzindo um nível de radiação muito inferior ao do gálio-67 ou índio-111.

A PET/CT é actualmente a técnica mais avançada para a detecção de FDG, sendo claro a partir da literatura e dos pareceres de peritos que esta não deteriora o desempenho técnico e de diagnóstico, quando comparada com apenas PET. A maioria dos dados foi obtida apenas com PET sendo, por conseguinte, ainda válidos; pode considerar-se que representam o desempenho mínimo que pode ser previsto com a utilização de PET/CT. Por conseguinte, o CHMP não considera haver necessidade de informações adicionais que apoiem a utilização desta técnica nas dez doenças infecciosas e inflamatórias e na posologia proposta para estas indicações.

De momento, não existe um impacto sobre o RCM, dado que não foi demonstrado que qualquer dos cenários desta indicação beneficie significativamente da fusão PET/CT em comparação com PET isolada.

Numa grande maioria dos estudos sobre a FDG publicados na área da oncologia, foram comunicados casos de infecção/inflamação como origem de falsos positivos: os focos de FDG não correspondiam a tecido maligno. Este facto já é referido no RCM principal. Torna-se claro que a FDG permite detectar a infecção/inflamação como observação fortuita em doentes referidos para cancro. No caso específico

de mieloma (o qual é actualmente considerado como fazendo como parte do linfoma) e que, como tal, indica a FDG, esta foi deliberadamente utilizada para investigar a presença de infecção antes do início de quimioterapia, no contexto da depleção de imunidade e de leucócitos.

Mahfouz (2005) executou 2631 exames com FDG-PET em 1110 doentes com mieloma múltiplo, para detecção do estágio do cancro e/ou para o diagnóstico de uma infecção suspeita. Os registos médicos de 248 doentes com mieloma múltiplo cujos exames FDG-PET demonstravam uma captação aumentada de marcador radioactivo em locais extramedulares e/ou lesões no osso e articulações (que seriam atípicas no caso de mieloma múltiplo) foram revistos com a finalidade de identificar os casos associados a infecção. Determinou-se um valor de previsão positivo (VPP) perfeito, e um impacto considerável a nível da gestão.

Apesar de o VPP ser favorável e de ter sido disponibilizado o impacto sobre a gestão, em conformidade com os PaC, foi acordado em discussões prévias com o EMR, os EMI e o Requerente que esta informação importante iria permanecer na secção 4.4 do RCM principal, dado que a sua inclusão pode ter valor para a prescrição e a interpretação da FDG-PET nesta indicação. O CHMP concordou igualmente com esta abordagem.

Assim, o perfil de benefício/risco é claramente favorável à FDG, quando comparada com quaisquer outros radiofármacos registados, relativamente à indicação requerida “Doenças infecciosas e inflamatórias”.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER FAVORÁVEL

Em conclusão, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco é favorável para o Gluscan (FDG) na indicação “doenças infecciosas e inflamatórias” abordada em cima.

O CHMP,

- considerando que o corpo de evidências sobre doenças infecciosas e inflamatórias apresentado na avaliação do presente dossiê relativo ao “uso bem estabelecido” constitui uma selecção cuidadosa dos estudos, em conformidade com os critérios definidos nos Pontos a Considerar (PaC) na Avaliação de Agentes de Diagnóstico (CPMP/EWP/1119/98) e limitada aos cenários clínicos melhor documentados,
- considerando a comunicação de um impacto geral elevado a nível da gestão dos doentes no que respeita à indicação geral e a todas as doenças infecciosas ou inflamatórias,
- considerando que o desempenho técnico se encontra documentado em artigos e é aplicável a todas as doenças infecciosas e inflamatórias propostas,
- considerando que foi dada atenção satisfatória a situações como doentes com imunodeficiência, disfunção leucocitária e doentes a receber medicamentos concomitantes específicos que afectam a viabilidade e/ou a função dos leucócitos (tais como antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides, etc.),
- considerando que a utilização de Gluscan também pode ser recomendada em crianças, para indicações de doenças infecciosas e inflamatórias,
- considerando que a PET-CT é actualmente a técnica mais avançada para a detecção de FDG e não revela uma deterioração do desempenho técnico e de diagnóstico quando comparada com a PET isoladamente,

recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao GLUSCAN 500 e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo validados correspondem às versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.