

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Francia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN 500	500MBq/mL a la hora de calibración.	Solución inyectable	Vía intravenosa	Por 1 mL del fármaco: Fluorodesoxiglucosa(18F) – 500MBq a la hora de calibración, Agua para inyección – 1.00g, Citrato Sódico – 0.62% (v/v), Cloruro sódico– 0.41% (v/v), Acido Hidroclorhídrico 0.39% (v/v), Etanol 0.31% (v/v) Hidróxido sódico 0.24% (v/v)
Alemania		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN 500	500MBq/mL a la hora de calibración.	Solución inyectable	Vía intravenosa	Por 1 mL del fármaco: Fluorodesoxiglucosa(18F) – 500MBq a la hora de calibración, Agua para inyección – 1.00g, Citrato Sódico – 0.62% (v/v), Cloruro sódico– 0.41% (v/v), Acido Hidroclorhídrico 0.39% (v/v), Etanol 0.31% (v/v) Hidróxido sódico 0.24% (v/v)
Polonia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN PL	500MBq/mL a la hora de calibración.	Solución inyectable	Vía intravenosa	Por 1 mL del fármaco: Fluorodesoxiglucosa(18F) – 500MBq a la hora de calibración, Agua para inyección – 1.00g, Citrato Sódico – 0.62% (v/v), Cloruro sódico– 0.41% (v/v), Acido Hidroclorhídrico 0.39% (v/v), Etanol 0.31% (v/v) Hidróxido sódico 0.24% (v/v)
Portugal		Advanced Accelerator Applications	GLUSCAN 500	500MBq/mL a la hora de	Solución inyectable	Vía intravenosa	Por 1 mL del fármaco: Fluorodesoxiglucosa(18F) –

		20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA		calibración.			500MBq a la hora de calibración, Agua para inyección – 1.00g, Cittrato Sódico – 0.62% (v/v), Cloruro sódico– 0.41% (v/v), Acido Hidroclorhídrico 0.39% (v/v), Etanol 0.31% (v/v) Hidróxido sódico 0.24% (v/v)
España		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN 500	500MBq/mL a la hora de calibración.	Solución inyectable	Vía intravenosa	Por 1 mL del fármaco: Fluorodesoxiglucosa(18F) – 500MBq a la hora de calibración, Agua para inyección – 1.00g, Cittrato Sódico – 0.62% (v/v), Cloruro sódico– 0.41% (v/v), Acido Hidroclorhídrico 0.39% (v/v), Etanol 0.31% (v/v) Hidróxido sódico 0.24% (v/v)

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE GLUSCAN 500 Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Gluscan es un radiofármaco compuesto por fluorodesoxiglucosa (^{18}F), conocida con la abreviatura FDG. La fluorodesoxiglucosa (^{18}F) es un análogo de la glucosa que se acumula en todas las células que utilizan glucosa como principal fuente de energía. Se acumula también en los tumores que presentan un recambio de glucosa elevado. La fluorodesoxiglucosa (^{18}F) atraviesa la barrera hematoencefálica, y los focos epileptógenos muestran un metabolismo de glucosa reducido en las fases sin crisis. Se acumula, asimismo, en el miocardio, sobre todo durante y después de una isquemia miocárdica reversible cuando se produce un aumento de la captación de glucosa por las células del miocardio.

Gluscan está indicado para usos oncológicos, cardiológicos y neurológicos, así como para enfermedades infecciosas o inflamatorias. Las tres indicaciones de oncología, cardiología y neurología se describen en el Resumen de Características del Producto (RCP) común para este principio activo. Todas estas indicaciones se basan en un proceso biológico: la captación de glucosa por órganos o tejidos específicos; esta captación es mayor en las células cancerosas, constante en las células miocárdicas comprometidas pero viables y menor en las neuronas de la corteza responsables de causar epilepsia cuando el paciente no presenta una crisis.

La particularidad de esta solicitud es que la indicación propuesta de enfermedades infecciosas e inflamatorias no figura actualmente en el RCP común para la FDG. Al igual que las otras indicaciones que sí figuran en el RCP común, la de enfermedades infecciosas o inflamatorias se basa en un proceso biológico: la captación de glucosa en tejidos o estructuras con un contenido anómalo de leucocitos activados. Se solicita la aprobación del uso de la FDG en pacientes con las enfermedades infecciosas o inflamatorias propuestas. Una técnica capaz de obtener imágenes específicas de tejidos o estructuras con un contenido anómalo de leucocitos activados probablemente pueda proporcionar información importante para el tratamiento de los pacientes con enfermedades infecciosas e inflamatorias.

Esta solicitud tiene como fundamento jurídico la letra (a) del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE modificada, que hace referencia a las solicitudes basadas en una utilización médica claramente establecida y respaldadas por la bibliografía científica.

No obstante, los Estados miembros afectados (EMA) contrarios a la autorización de Gluscan plantearon una serie de cuestiones. El asunto se remitió al CMD(h) y el EMR realizó una evaluación. Dado que en el día 60 no se había alcanzado ningún acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP, que evaluó el expediente y los datos disponibles, incluidas las cuestiones planteadas por los EMA contrarios a la autorización.

En total, las series de casos publicadas hasta la fecha en todo el mundo incluyen a 6125 pacientes (sin contar los casos notificados) que se beneficiaron de la PET (tomografía por emisión de positrones) con FDG para la indicación de inflamación/infección (excluidos los hallazgos fortuitos de infección/inflamación en pacientes remitidos por otras causas). La primera publicación de una serie de casos clínicos hace referencia a 7 pacientes con sarcoidosis y se remonta a 1994; entre 1999 y 2009 se han publicado en la UE series con un total de 1988 pacientes. Además, la FDG ya está autorizada en 3 Estados miembros de la UE (EI, UK y CZ) para esta «nueva» indicación de enfermedades infecciosas o inflamatorias, y los primeros resultados favorables en estos países se han confirmado con la experiencia de su uso continuado. El CHMP consideró que ya se dispone de una larga experiencia de uso continuado de la FDG que justifica un uso claramente demostrado.

Se ha verificado la calidad de los datos utilizados para la evaluación de la eficacia (homogeneidad de las series de pacientes en una indicación específica, aplicando criterios de inclusión explícitos; imágenes obtenidas siguiendo un protocolo aceptado para la FDG y también para el fármaco de comparación en estudios comparativos, y descripción del patrón de certeza obtenido en todos los

pacientes evaluables, excepto en el caso de un estudio de los efectos en el tratamiento de los pacientes sólo) y se ha demostrado que cumple los requisitos establecidos en el documento *Points to Consider (PtC) on the Evaluation of Diagnostic Products* (CPMP/EWP/1119/98). La calidad de los estudios seleccionados para los análisis, después de haber desechado muchos otros, se ha confirmado en los metaanálisis o artículos de revisión recientes publicados, en distintas indicaciones.

Asimismo, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico para todas las enfermedades infecciosas e inflamatorias propuestas y se ha comprobado que es por lo menos igual al del fármaco de comparación, cuando se agrupan los estudios de la misma enfermedad. Se ha demostrado un efecto global considerable en el tratamiento de los pacientes para la indicación general y para cada una de las enfermedades específicas. Este efecto se ha evaluado indirectamente en dos contextos distintos.

El CHMP consideró que la eficacia clínica (rendimiento diagnóstico e influencia en el juicio diagnóstico) de la PET/PET-TC (tomografía computarizada) con FDG había quedado suficientemente demostrada.

El rendimiento técnico —superioridad de la FDG con respecto a todos los demás radiofármacos de comparación— se ha documentado en artículos y es aplicable a todas las indicaciones propuestas.

Se concluyó lo siguiente:

- la resolución intrínseca de una exploración con PET es dos veces mayor que la de una gammacámara con un colimador de baja energía utilizado para el tecnecio-99m y más de dos veces mayor que con un colimador de energía intermedia utilizado para el galio-67 o el indio-111;
- el tiempo de espera para el paciente (1 h entre la inyección y la obtención de imágenes) es el más breve de todos los radiofármacos autorizados en este campo;
- los otros inconvenientes y riesgos para el paciente son menores que los del galio-67 (incomodidad de la preparación del paciente) o de los leucocitos marcados, que requieren la extracción de un gran volumen de sangre e implican un riesgo de errores en la reinyección;
- la dosimetría de la PET con FDG es similar a la de los productos marcados con tecnecio-99 y más favorable que la de los radiofármacos marcados con galio-67 o indio-111.

Por consiguiente, el CHMP reconoció que el rendimiento técnico y la comodidad del procedimiento con FDG constituyen un beneficio global en esta indicación. Hay que procurar diferenciar entre esos dos conceptos y el rendimiento diagnóstico.

En cuanto a la eficacia diagnóstica de la fluorodesoxiglucosa (^{18}F) en pacientes con inmunodeficiencia, el solicitante ha presentado datos obtenidos de la bibliografía que demuestran que la PET con FDG es eficaz en los pacientes con sida para detectar tumores malignos o enfermedades infecciosas.

Por lo que se refiere a la disminución del recuento de leucocitos en los pacientes con disfunción leucocitaria, se ha demostrado en pacientes con mieloma (Mahfouz (2005)) que «la PET con FDG puede ser diagnóstica en pacientes con neutropenia grave, al contrario que la mayoría de las otras técnicas nucleares de obtención de imágenes». Es evidente que el marcado *in vitro* de los leucocitos circulantes, necesario con algunos de los productos de comparación (oxina marcada con ^{111}In o leucocitos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO), es complicado cuando el recuento de leucocitos es bajo. Ahora bien, esto no ocurre en el caso de la FDG, que se dirige a los focos *in vivo* de leucocitos activados. El solicitante alega que, hasta donde llega su conocimiento (en este momento), no se ha descrito ninguna disfunción leucocitaria que impida a los leucocitos activarse en la proximidad de las células diana.

En pacientes tratados con medicación concomitante específica, como antibióticos o antiinflamatorios, el sentido común dicta que, en las enfermedades de larga duración o crónicas propuestas dentro de la indicación general (fiebre de origen desconocido (FOD), infección ósea crónica, presunta infección de prótesis de cadera, enfermedad intestinal inflamatoria (EII) activa, etc.), esa medicación no fue eficaz,

ya que fue necesario realizar una PET con FDG. Y puesto que la PET con FDG diagnostica con exactitud dichas enfermedades, la interferencia de tales tratamientos inevitables se consideraría con toda certeza irrelevante. Así lo confirmó Meller en el año 2000: «El tratamiento con antibióticos e inmunodepresores no influye aparentemente en los resultados de la exploración con FDG, ya que el 66 % de los pacientes tratados mostró una captación patológica que explicaba la causa de la fiebre.»

Se ha demostrado también que los corticosteroides reducen considerablemente o suprimen la captación de FDG. Este efecto se ha descrito sobre todo en pacientes con sarcoidosis y también en la vasculitis (Rehàk, 2006). En estos pacientes, Walter (2005) refirió una tasa de detección de vasos grandes afectados del 89 % (8 de 9 casos) sin tratamiento, frente al 48 % (10 de 21 casos) con corticosteroides. Un EMA propuso la inclusión de un párrafo sobre el efecto de los corticosteroides en la captación de FDG para la indicación de infección e inflamación, así como la consideración de la posible retirada provisional de este tratamiento, en la sección 4.5 del RCP (Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), propuesta que fue aceptada posteriormente por el CHMP.

Hay que tener en cuenta que los efectos farmacodinámicos de estos medicamentos (p. ej., corticosteroides) en los leucocitos que absorben FDG son idénticos con todas las indicaciones, y que no es necesario demostrar la interferencia con cada indicación, si bien las consecuencias para el juicio diagnóstico pueden diferir de una indicación a otra.

No existen motivos para esperar que la eficacia vaya a ser menor en los niños que en los adultos, ya que esta exploración diagnóstica es útil en un amplio espectro de causas que se encuentran tanto en niños como en adultos y porque los niños no presenten ninguna particularidad metabólica. Se recuerda también que la FDG está autorizada para el linfoma infantil desde hace mucho tiempo, a pesar de que cuando se aprobó no había más datos publicados en niños de los que hay actualmente para las enfermedades infecciosas o inflamatorias. Es cierto también que en el RCP se advierte de la necesidad de sopesar cuidadosamente esa indicación en todos los pacientes pediátricos. El CHMP decidió, por tanto, que el texto actual del RCP referente al uso en niños debe adaptarse también para la indicación de infección/inflamación (suprimiendo la palabra «oncología»).

El solicitante hace además referencia a una serie de estudios específicos sobre la EII (Lemberg 2005, Löffler 2006) realizados en un total de 88 pacientes y de estudios sobre la enfermedad granulomatosa crónica con lesiones intestinales efectuados en 5 de los 7 pacientes de Güngör (2001), así como a la inclusión de algunos niños en una serie que recogía otras enfermedades (13 niños con FOD). Las consecuencias para el tratamiento de los pacientes fueron tan obvias como en los adultos (FOD, EII) e incluso más llamativas en el caso de la granulomatosis (Güngör 2001). La decisión de impedir que los niños con enfermedades infecciosas o inflamatorias (sobre todo FOD y EII) se beneficien de la PET con FDG puede resultar perjudicial y contraria a las Directivas de Euratom (optimización de la radiación), puesto que algunas otras técnicas gammagráficas (gammagrafía con galio 67, gammagrafía con leucocitos marcados con indio-111) implican, de hecho, una mayor radiación o son más complicadas, y harían más difícil el tratamiento de los niños que el de los adultos.

Aunque se argumenta que la dosis eficaz de radiación de los compuestos marcados con ^{99m}Tc es similar a la de la FDG, la técnica comparativa de marcado con ^{99m}Tc más fácil de utilizar —la inmunogammagrafía— está contraindicada en los niños por una razón bien documentada: la formación de anticuerpos impedirá su uso en el futuro. Los inconvenientes y los riesgos del marcado de leucocitos *in vitro* con ^{99m}Tc -HMPAO son evidentes: necesidad de extraer al niño un gran volumen de sangre para el marcado *in vitro* y anafilaxia. Además, el marcado de leucocitos *in vitro* con ^{99m}Tc -HMPAO no está indicado para la totalidad del espectro cubierto por la FDG, dado que los leucocitos no circulantes que están implicados en muchas enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas no se marcarán y el fondo en la médula ósea será de gran magnitud, lo que impedirá la detección de focos en el esqueleto axial.

Como se ha mencionado antes, se contravendría el principio de optimización de la Directiva de Euratom (incorporada a la legislación de todos los Estados miembros de la UE) si se negaran a los

niños los beneficios de la PET con FDG en enfermedades infecciosas e inflamatorias, ya que las otras técnicas gammagráficas suponen una mayor radiación para el propio niño (gammagrafía con galio-67, gammagrafía con leucocitos marcados con indio-111) o para el personal (marcado *in vitro* con tecnecio-99m-HMPAO) y no mejoran la eficacia. Con esta sustitución del galio-67 por la FDG, la exposición a la radiación se reduce de 3 a 5 veces, lo que tiene una gran importancia para los niños con enfermedades benignas. El CHMP consideró, por tanto, que debería incluirse en el RCP a la población pediátrica de menos de 18 años de edad. Se ha modificado el subepígrafe «Población de edad inferior a 18 años» en la sección 4.2 Posología y forma de administración, y se ha suprimido la palabra «oncológico».

Las tablas de dosimetría de la sección 11 incluyen ya las dosis calculadas para niños.

El uso de PET-TC con FDG se ha descrito hasta el momento para las 10 indicaciones propuestas en «Enfermedades infecciosas o inflamatorias», excepto para la detección de infecciones de prótesis de cadera. En estas infecciones, la TC sirve de poca ayuda debido a los artefactos inducidos por el endurecimiento del haz en la proximidad de la prótesis metálica. No obstante, esto no supone una contraindicación, ya que las imágenes de PET sin corrección de la atenuación no presentan artefactos.

La posología (en realidad, la actividad inyectada) que se recomienda en el RCP común, 100-400 MBq, con ajuste en los niños, coincide con la utilizada en los estudios clínicos publicados en enfermedades infecciosas o inflamatorias, cualquiera que sea la máquina de PET, CDET (tomografía de emisión de detección por coincidencia) o PET-TC utilizada. No se precisa ningún ajuste en función de la indicación clínica, pero sí es necesario ajustar la actividad inyectada (dentro del intervalo indicado) dependiendo del peso corporal del paciente y del tipo de máquina de PET/(TC) utilizada para la obtención de imágenes.

El uso de la PET-TC depende del equipamiento del centro PET y de las directrices profesionales (como la Directiva de Euratom antes mencionada que define la justificación y optimización de la radiación) y no precisa una mención especial en el RCP, salvo cuando se haya demostrado que la PET-TC aumenta la eficacia. Así ha ocurrido en algunas indicaciones oncológicas que se mencionan en el RCP común, pero no por ahora en las enfermedades infecciosas e inflamatorias.

Los datos de seguridad sobre la tecnología PET/TC combinada no difieren de los de la PET; la única diferencia es un aumento de la dosis de radiación, debido a la TC con dosis baja de contraste, que tiene efectos indetectables. La dosis eficaz total de FDG con una TC con dosis baja de contraste es inferior a la de una TC diagnóstica con una dosis plena de contraste en la misma zona.

Puesto que la protección frente a la radiación forma parte de la seguridad, se advierte también que, si bien todos los radiofármacos autorizados para fines diagnósticos son seguros en general, se considera que la FDG es uno de los más seguros y que emite una radiación mucho menor que el galio-67 o el indio-111.

La PET/TC es actualmente la tecnología más avanzada para la detección con FDG y, según la bibliografía y las opiniones de los expertos, consigue el mismo rendimiento técnico y diagnóstico que cuando se utiliza sólo la PET. La mayoría de los datos se han obtenido utilizando sólo la PET y, por tanto, siguen siendo válidos; podría considerarse que representan el rendimiento mínimo esperado de la PET/TC. El CHMP no ve, por tanto, la necesidad de solicitar información adicional para respaldar el uso de esta técnica en las diez enfermedades infecciosas e inflamatorias propuestas y la posología sugerida para esas indicaciones.

De momento, el RCP no resulta afectado, ya que no se ha demostrado que ninguna de estas indicaciones se beneficie significativamente de la combinación de PET/TC frente a sólo la PET.

En la gran mayoría de estudios con FDG publicados en oncología se han descrito casos de infección/inflamación que originaron resultados falsos positivos: los focos de FDG no se

correspondían con tejido canceroso. Esa posibilidad ya se advierte en el RCP común. Está claro que la FDG puede detectar la presencia de infección o inflamación de forma fortuita en pacientes remitidos para descartar un cáncer. En el caso particular del mieloma (que ahora se considera parte del linfoma), la FDG se ha utilizado deliberadamente para buscar una infección antes de iniciar la quimioterapia, en casos de deterioro de la inmunidad y disminución de los leucocitos.

Mahfouz (2005) realizó 2.631 exploraciones utilizando PET con FDG en 1.110 pacientes con mieloma múltiple para la estadificación del cáncer o para el diagnóstico de presuntas infecciones. Se revisaron las historias clínicas de los 248 pacientes con mieloma múltiple cuya PET con FDG había mostrado un aumento de la captación del radiofármaco en localizaciones extramedulares o en lesiones óseas y articulares (atípicas del mieloma múltiple) con el fin de identificar los casos asociados a infección. Se notificaron un valor predictivo positivo (VPP) perfecto y consecuencias importantes para el tratamiento de los pacientes.

Aunque el VPP fue favorable y las consecuencias para el tratamiento de los pacientes fueron evidentes, de acuerdo con los puntos a considerar, en las deliberaciones previas con el EMR, los EMA y el solicitante se había decidido que esa información importante debía seguir figurando en la sección 4.4 del RCP, puesto que su inclusión sería importante para la prescripción y la interpretación de la PET con FDG en esa indicación. El CHMP se mostró también de acuerdo con este planteamiento.

Por consiguiente, la relación entre beneficio y riesgo es claramente más favorable para la FDG que para cualquiera de los otros radiofármacos autorizados en la indicación propuesta de «Enfermedades infecciosas e inflamatorias».

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

En conclusión, el CHMP considera que la relación entre beneficio y riesgo es favorable para Gluscan (FDG) en la indicación propuesta de «Enfermedades infecciosas o inflamatorias».

Considerando

- que los datos científicos sobre enfermedades infecciosas o inflamatorias que se han considerado en la evaluación de este expediente de uso bien consolidado corresponden a una cuidadosa selección de los estudios realizada aplicando los criterios establecidos en el documento *Points to Consider (PtC) on the Evaluation of Diagnostic Products* (CPMP/EWP/1119/98) y restringida a las indicaciones clínicas mejor documentados;
- que se ha descrito un efecto considerable para el tratamiento de los pacientes en la indicación general y en cada una de las enfermedades infecciosas o inflamatorias;
- que el rendimiento técnico se ha documentado en artículos y es aplicable a todas las enfermedades infecciosas o inflamatorias propuestas;
- que se han valorado de forma satisfactoria situaciones como la inmunodeficiencia, la disfunción leucocitaria o el tratamiento con medicación concomitante específica que afecta a la viabilidad o a la función de los leucocitos (como antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.);
- que el uso de Gluscan puede recomendarse también en niños para indicaciones de enfermedades infecciosas e inflamatorias;
- y que la PET/TC es actualmente la tecnología más avanzada para la detección con FDG y consigue el mismo rendimiento técnico y diagnóstico que sólo la PET;

el CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de la documentación de GLUSCAN 500 y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El resumen de las características de Producto, etiquetado y prospecto de envase válidos, son las versiones finales alcanzadas durante el procedimiento, por el Grupo de Coordinación.