

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PROHANCE (GADOTERIDOL)

Para intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM)

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

09/01/2024

DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM): 29/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Gadoteridol

Nome do medicamento: ProHance

Apresentações:

ProHance - 10 Unidades, Solução injetável, 279.3 mg/ml, registo n.º 5787429;

ProHance - 15 Unidades, Solução injetável, 279.3 mg/ml, registo n.º 5787437;

ProHance - 20 Unidades, Solução injetável, 279.3 mg/ml, registo n.º 5787403.

Titular da AIM: Bracco Imaging, S.p.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: N/A

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento ProHance (Gadoteridol) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público *“apenas para uso em diagnóstico; em adultos e crianças de qualquer idade para intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) das áreas craniana, espinal e medular; também para ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo. Permite a visualização de estruturas anatómicas ou lesões anormais e ajuda na diferenciação entre tecidos saudáveis e patológicos; para ser utilizado apenas quando a informação de diagnóstico for essencial e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada”*.

Face aos comparadores gadobutrol e gadoterato de meglumina foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. O Titular de AIM não aceitou o preço máximo de financiamento admissível, resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de avaliação prévia, conforme solicitado pelo referido Titular.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A ressonância magnética (RMI) produz imagens de cortes finos de tecidos (imagens tomográficas) utilizando um campo magnético e ondas de rádio. A RM é preferível à Tomografia computadorizada (TC) quando a resolução de tecidos moles precisa ser alta e detalhada (p. ex., para avaliar alterações da medula espinal ou intracranianas ou para avaliar suspeita de tumores musculoesqueléticos, inflamação, trauma ou alterações articulares). A RM também ajuda a avaliar imagem vascular, anormalidades hepáticas e do trato biliar, massas nos órgãos reprodutivos femininos, fraturas e infiltrado na medula óssea e metástases ósseas e ainda estadiamento de cancro da mama.

A RM também pode substituir a TC com contraste em pacientes com alto risco de reação a meios de contraste iodados.

Na RM, os meios de contraste podem ser utilizados para destacar as estruturas vasculares e para ajudar a caracterizar inflamações e tumores. Os agentes mais comumente utilizados são os derivados do gadolínio, que tem propriedades magnéticas que afetam o tempo de relaxamento dos prótons.

A RM pode causar alguns problemas, nomeadamente relacionados com o campo magnético, a claustrofobia do paciente e reações a contraste. Os meios de contraste venoso com gadolínio podem causar cefaleia, náuseas, dor e disgeusia, assim como sensação de frio no local da aplicação. As reações graves ao contraste são raras e muito menos comuns do que com os meios de contraste iodados. Contudo, a fibrose sistémica nefrogénica é um risco para os pacientes com comprometimento da função renal. A fibrose sistémica é uma doença rara, porém com risco de vida, com fibrose de pele, vasos sanguíneos e órgãos internos, resultando em incapacidade grave ou morte. Para os pacientes com comprometimento da função renal, os riscos e benefícios da RM com contraste devem ser ponderados.

1

Dados de 2019 apontam para um valor de 56 exames de IRM por 1000 habitantes nos hospitais portugueses.³

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Gadoteridol é um agente de contraste paramagnético, não-iónico usado em imagiologia por ressonância magnética. Quando colocado num campo magnético, o gadoteridol reduz o tempo de relaxação longitudinal nas regiões alvo. (2). Existem vários meios de contraste com gadolínio, com indicações terapêuticas relativamente sobreponíveis às do gadoteridol, nomeadamente²:

Gadobutrol: está indicado em adultos e crianças de todas as idades (incluindo neonatos de termo) para a intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do crânio e da coluna⁴. Pode também ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo.

Gadoterato de meglumina: está indicado para realce do contraste da imagem obtida através de Imagiologia por Ressonância Magnética (IRM) para melhoria da sua visualização/ delineação. Adultos e população pediátrica (0-18 anos): - lesões cerebrais, medula espinal e tecidos circundantes - IRM de corpo inteiro⁵.

Adequação das apresentações à posologia

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, a posologia aprovada é de 0,2ml/Kg, sendo que gama de apresentações proposta inclui 10ml (doente de 50Kg), 15ml (doente 75Kg) e 20ml (doente 100Kg), pelo que se considera que as apresentações são adequadas à posologia.

Número de doentes

Doentes sujeitos a exames por MRI com contraste. O enquadramento é semelhante aos dos comparadores selecionados, pelo que os dados de mercado se poderão aplicar de forma direta, i.e., este meio de diagnóstico não afeta a quantidade de exames a realizar, a sua eventual introdução no SNS irá englobar uma parte dos exames que já são realizados.

Horizonte temporal

Não aplicável: o medicamento é utilizado em procedimentos de diagnóstico pontuais. O mesmo se aplica aos comparadores.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do gadoteridol na indicação “*este medicamento é apenas para uso em diagnóstico; é indicado em adultos e crianças de qualquer idade para Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) das áreas craniana, espinal e medular; pode também ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo. Permite a visualização de estruturas anatómicas ou lesões anormais e ajuda na diferenciação entre tecidos saudáveis e patológicos; deve ser utilizado apenas quando a informação de diagnóstico for essencial, e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada*”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação
1	Adultos e crianças de qualquer idade com necessidade de diagnóstico por RM das áreas craniana, espinal e medular, assim como de patologias de todo o organismo	Gadoteridol	Gadobutrol: 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg de peso corporal). Isto é equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal da solução a 1,0 M. Gadoterato de meglumina: 0,1 mmol/kg p.c, equivalente a 0,2 ml/kg	Prática clínica

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	0,2ml/ Kg de peso do doente (0,1 mmol/kg)
	Medicamento comparador	Gadobutrol: 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg de peso corporal). Isto é equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal da solução a 1,0 M. Gadoterato de meglumina: 0,1 mmol/kg p.c, equivalente a 0,2 ml/kg
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração em contexto hospitalar, durante procedimento de imagiologia
	Medicamento comparador	Administração em contexto hospitalar, durante procedimento de imagiologia

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Aumento do contraste e definição das lesões	6	Importante
Deposição de Gadolínio no Sistema nervoso central	6	Importante
Número de lesões detetada por RM	9	Crítico
Medidas de Segurança		
Mortalidade	9	Crítico
Ocorrência de fibrose sistêmica nefrogénica	8	Crítico
Reações adversas	6	Importante
Reações adversas graves (SAE)	7	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Revisão sistemática de estudos comparativos com gadobutrol
- Revisão sistemática de estudos comparativos com gadoterato de meglumina

Estudos excluídos na avaliação:

- Revisão sistemática da literatura (RSL) de estudos comparativos com gadobutrol: o titular de AIM submeteu uma RSL para esta comparação, tendo sido identificados 5 artigos com dados comparativos face a gadobutrol. Dos estudos apresentados, nenhum foi desenhado para avaliar a superioridade do gadoteridol face ao gadobutrol relativamente a eficácia, pelo que não permitem avaliar a existência de eventual VTA.
- Revisão sistemática da literatura (RSL) de estudos comparativos com gadoterato de meglumina: o titular de AIM submeteu uma RSL para esta comparação, tendo concluído que não existe evidência direta robusta que permita a comparação entre gadoteridol e gadoterato de meglumina. Foi também considerada não exequível a realização de uma comparação indireta entre estes agentes.

Estudos incluídos na avaliação:

Não aplicável.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não aplicável.

7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do gadoteridol na indicação *“este medicamento é apenas para uso em diagnóstico; é indicado em adultos e crianças de qualquer idade para Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) das áreas craniana, espinal e medular; pode também ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo. Permite a visualização de estruturas anatómicas ou lesões anormais e ajuda na diferenciação entre tecidos saudáveis e patológicos; deve ser utilizado apenas quando a informação de diagnóstico for essencial, e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada”*.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia às revisões sistemáticas submetidas pelo titular de AIM para a comparação do gadoteridol com gadobutrol e com gadoterato de meglumina.

A evidência submetida não permitiu avaliar a existência de valor terapêutico acrescentado (VTA) do gadoteridol com os comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

No entanto, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores definidos.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Revisão sistemática da literatura (RSL) de estudos comparativos com gadobutrol: o titular de AIM submeteu uma RSL para esta comparação, tendo sido identificados 5 artigos com dados comparativos face a gadobutrol. Dos estudos apresentados, nenhum foi desenhado para avaliar a superioridade do gadoteridol face ao gadobutrol relativamente a eficácia, pelo que não permitem avaliar a existência de eventual VTA.
- Revisão sistemática da literatura (RSL) de estudos comparativos com gadoterato de meglumina: o titular de AIM submeteu uma RSL para esta comparação, tendo concluído que não existe evidência direta robusta que permita a comparação entre gadoteridol e gadoterato de meglumina. Foi também considerada não exequível a realização de uma comparação indireta entre estes agentes.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do gadoteridol na indicação *“este medicamento é apenas para uso em diagnóstico; é indicado em adultos e crianças de qualquer idade para Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) das áreas craniana, espinal e medular; pode também ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo. Permite a visualização de estruturas anatómicas ou lesões anormais e ajuda na diferenciação entre tecidos saudáveis e patológicos; deve ser utilizado apenas quando a informação de diagnóstico for essencial, e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada”*.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponderia às revisões sistemáticas submetidas pelo titular de AIM para a comparação do gadoteridol com gadobutrol e com gadoterato de meglumina.

A evidência submetida não permitiu avaliar a existência de valor terapêutico acrescentado (VTA) do gadoteridol com os comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

No entanto, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores definidos.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Revisão sistemática da literatura (RSL) de estudos comparativos com gadobutrol: o titular de AIM submeteu uma RSL para esta comparação, tendo sido identificados 5 artigos com dados comparativos face a gadobutrol. Dos estudos apresentados, nenhum foi desenhado para avaliar a superioridade do gadoteridol face ao gadobutrol relativamente a eficácia, pelo que não permitem avaliar a existência de eventual VTA.
- Revisão sistemática da literatura (RSL) de estudos comparativos com gadoterato de meglumina: o titular de AIM submeteu uma RSL para esta comparação, tendo concluído que não existe evidência direta robusta que permita a comparação entre gadoteridol e gadoterato de meglumina. Foi também considerada não exequível a realização de uma comparação indireta entre estes agentes.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, tendo resultado uma redução de preço face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço face ao inicialmente apresentado pelo Titular de AIM em sede de avaliação económica.

Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível de financiamento resultante desta avaliação económica, solicitou o arquivamento do pedido de avaliação prévia, o qual foi aceite.

11. Conclusões

A avaliação farmacoterapêutica do medicamento ProHance (Gadoteridol), na indicação *“este medicamento é apenas para uso em diagnóstico; é indicado em adultos e crianças de qualquer idade para Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) das áreas craniana, espinal e medular; pode também ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo. Permite a visualização de estruturas anatómicas ou lesões anormais e ajuda na diferenciação entre tecidos saudáveis e patológicos; deve ser utilizado apenas quando a informação de diagnóstico for essencial, e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada”*, não permitiu avaliar a existência de valor terapêutico acrescentado (VTA) do gadoteridol com os comparadores definidos na matriz de avaliação inicial, perante a evidência submetida.

Tendo-se constatado o efeito benéfico do fármaco *per si*, o medicamento foi considerado equivalente aos comparadores definidos, ao abrigo do art.º 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

12. Referências bibliográficas

1. Manual MSD (profissionais de saúde), em <https://www.msdmanuals.com/>, consultado a 6/7/2021
2. RCM do medicamento ProHance.
3. OECD (2021), Magnetic resonance imaging (MRI) exams (indicator). doi: 10.1787/1d89353f-en (Accessed on 08 July 2021).
4. RCM do fármaco gadobutrol.
5. RCM do fármaco Gadoterato de meglumina.
6. ProHance RFT (apresentado pelo titular de AIM) (ProHance_Literature systematic review_final_31-05-2022)
7. Revisão Sistemática da Literatura (apresentado pelo titular de AIM) versão de 16-02-2022