

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N) ,
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Frankreich		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKREICH	GLUSCAN 500	500MBq/mL zum Zeitpunkt der Kalibrierung	Injektionslösung	intravenöse Anwendung	Pro ml des Produktes: Fludeoxyglucose (18F) - 500MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung Wasser für Injektion - 1.00g, Natriumcitrat - 0.62% (v/v), Natriumchlorid - 0.41% (v/v), Salzsäure 0.39% (v/v), Ethanol 0.31% (v/v) Natriumhydroxid 0.24% (v/v)
Deutschland		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKREICH	GLUSCAN 500	500MBq/mL zum Zeitpunkt der Kalibrierung	Injektionslösung	intravenöse Anwendung	Pro ml des Produktes: Fludeoxyglucose (18F) - 500MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung Wasser für Injektion - 1.00g, Natriumcitrat - 0.62% (v/v), Natriumchlorid - 0.41% (v/v), Salzsäure 0.39% (v/v), Ethanol 0.31% (v/v) Natriumhydroxid 0.24% (v/v)
Polen		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel	GLUSCAN PL	500MBq/mL zum Zeitpunkt der Kalibrierung	Injektionslösung	intravenöse Anwendung	Pro ml des Produktes: Fludeoxyglucose (18F) - 500MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung

		01630 Saint Genis Pouilly FRANKREICH					Wasser für Injektion - 1.00g, Natriumcitrat - 0.62% (v/v), Natriumchlorid - 0.41% (v/v), Salzsäure 0.39% (v/v), Ethanol 0.31% (v/v) Natriumhydroxid 0.24% (v/v)
Portugal		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKREICH	GLUSCAN 500	500MBq/mL zum Zeitpunkt der Kalibrierung	Injektionslösung	intravenöse Anwendung	Pro ml des Produktes: Fludeoxyglucose (18F) - 500MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung Wasser für Injektion - 1.00g, Natriumcitrat - 0.62% (v/v), Natriumchlorid - 0.41% (v/v), Salzsäure 0.39% (v/v), Ethanol 0.31% (v/v) Natriumhydroxid 0.24% (v/v)
Spanien		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKREICH	GLUSCAN 500	500MBq/mL zum Zeitpunkt der Kalibrierung	Injektionslösung	intravenöse Anwendung	Pro ml des Produktes: Fludeoxyglucose (18F) - 500MBq zum Zeitpunkt der Kalibrierung Wasser für Injektion - 1.00g, Natriumcitrat - 0.62% (v/v), Natriumchlorid - 0.41% (v/v), Salzsäure 0.39% (v/v), Ethanol 0.31% (v/v) Natriumhydroxid 0.24% (v/v)

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG FÜR DAS POSITIVE GUTACHTEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON GLUSCAN 500 UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Gluscan ist ein Radiopharmazeutikum mit dem Inhaltsstoff ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (abgekürzt: FDG). ^{18}F -Fluorodeoxyglucose ist ein Glucose-Analogon und wird in allen Zellen angereichert, die Glucose als primäre Energiequelle nutzen. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose reichert sich in Tumoren mit hoher Glucose-Fluktuation an. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose passiert die Blut-Hirn-Schranke und zeigt in epileptogenen Herden in anfallsfreien Phasen einen verminderten Glucose-Metabolismus an. Auch im Myokard wird ^{18}F -Fluorodeoxyglucose angereichert, insbesondere während und nach einer reversiblen Myokardischämie, wenn die Aufnahme von Glucose in die Myokardzellen gesteigert ist.

Anwendungszweck von Gluscan sind onkologische, kardiologische und neurologische Indikationen sowie infektiöse oder entzündliche Erkrankungen. Die drei Indikationsbereiche Onkologie, Kardiologie und Neurologie sind in der Kern-SmPC des Wirkstoffs festgelegt. Sie basieren jeweils auf bestimmten biologischen Bedingungen für die Glucoseaufnahme in Organen oder Geweben: auf der gesteigerten Aufnahme in malignen Zellen, auf der Tatsache, dass in gefährdeten, aber noch lebensfähigen Myokardzellen weiterhin eine Glucoseaufnahme stattfindet, sowie auf der Tatsache, dass kortikale Neuronen, die für die Auslösung epileptischer Anfälle verantwortlich sind, in anfallsfreien Phasen vermindert Glucose aufnehmen.

Die Besonderheit des vorliegenden Antrags liegt darin, dass die beantragte Indikation für infektiöse oder entzündliche Erkrankungen derzeit nicht Bestandteil der Kern-SmPC von FDG ist. Diese Indikation basiert ebenso wie die in der Kern-SmPC enthaltenen Indikationen auf einem biologischen Vorgang, nämlich der Glucoseaufnahme in Geweben oder Strukturen, die vermehrt aktivierte Leukozyten enthalten. Anwendungszweck sollen die im Antrag angegebenen Krankheitsbilder bei Patienten mit infektiösen oder entzündlichen Erkrankungen sein. Eine Methode zur spezifischen Darstellung von Geweben oder Strukturen mit erhöhtem Gehalt an aktivierten Leukozyten kann vermutlich wichtige Informationen für die Behandlung von Patienten mit infektiösen oder entzündlichen Erkrankungen liefern.

Die rechtliche Grundlage für den vorliegenden Antrag ist Artikel 10 Buchstabe a der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung. Der Artikel bezieht sich auf Anträge, die sich auf die Etabliertheit einer medizinischen Anwendung berufen und diese durch wissenschaftliche Literatur belegen.

Der Einspruch erhebende betroffene Mitgliedstaat hatte jedoch verschiedene Bedenken und erachtete den Antrag für Gluscan als nicht akzeptabel. Die Angelegenheit wurde an die CMD(h) verwiesen und vom RMS geprüft. Da bis zum Tag 60 keine Einigkeit erzielt werden konnte, wurde der CHMP mit dem Verfahren befasst. Der CHMP prüfte die vorliegenden Daten und Unterlagen einschließlich der Punkte, die vom Einspruch erhebenden betroffenen Mitgliedstaat angeführt wurden.

Bisher wurden weltweit in veröffentlichten Reihen (Fallberichte nicht eingeschlossen) insgesamt 6 125 Patienten beschrieben, die von einer FDG-PET mit der Indikation Entzündung/±Infektion profitierten (nicht eingeschlossen Fälle, bei denen Infektionen/Entzündungen als Zufallsbefund im Rahmen einer aus anderen Gründen veranlassten Untersuchung festgestellt wurden). Die erste Publikation, eine Reihe von 7 Patienten mit Sarkoidose stammt aus dem Jahr 1994, und von 1999 bis 2009 wurden insgesamt 1 988 Patienten in veröffentlichten Reihen für EU-Reihen beschrieben. Außerdem wurde FDG in drei EU-Mitgliedstaaten (IRL, GB und CZ) bereits für diese ‚neue‘ Indikation „infektiöse/entzündliche Erkrankungen“ registriert, und die ersten positiven Resultate aus diesen Ländern bestätigten sich bei fortgesetzter Anwendung. Der CHMP stimmte der Auffassung zu, dass die Anwendung von FDG aufgrund der langjährigen, kontinuierlichen Erfahrungen als etabliert gelten kann.

Die Qualität der zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogenen Daten wurde geprüft (Homogenität der Patientenreihen zu einem bestimmten Krankheitsbild entsprechend expliziter Einschlusskriterien; nach akzeptierten Protokollen akquirierte Bilder für FDG und - bei Vergleichsstudien - auch für das Vergleichspräparat; Beschreibung des Wahrheitsstandards bei allen auswertbaren Patienten vorhanden, außer bei Studien, die sich ausschließlich mit den Auswirkungen auf die Vorgehensweise bei der Behandlung befassen), und es wurde gezeigt, dass die Daten den Anforderungen der *Points to Consider* (PtC) *on the Evaluation of Diagnostic Products* (Zu beachtende Punkte bei der Bewertung von Diagnostika; CPMP/EWP/1119/98) entsprachen. Viele Studien wurden verworfen, und die Qualität der Studien, die schließlich in die Analyse eingingen, wurde durch veröffentlichte Metaanalysen oder aktuelle Übersichtsartikel unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen bestätigt.

Des Weiteren wurde die diagnostische Leistung für alle relevanten infektiösen und entzündlichen Erkrankungen bestimmt und als mindestens gleichwertig zur Vergleichstechnik bewertet. Hierzu wurden die Studien zur gleichen Erkrankung zusammengeführt. Sowohl für die Gesamtindikation Infektionen/Entzündungen als auch für jede einzelne Erkrankung wurde von einer hohen Gesamtauswirkung auf die Vorgehensweise bei der Behandlung der Patienten berichtet. Bei zwei Krankheitsbildern wurde diese Auswirkung indirekt untersucht.

Der CHMP war einhellig der Auffassung, dass die klinische Wirksamkeit (diagnostische Leistung und Auswirkung auf das diagnostische Denken) der PET bzw. PET-CT mit FDG ausreichend nachgewiesen worden war.

Bezüglich der technischen Leistung wurde die Überlegenheit von FDG gegenüber allen radiopharmazeutischen Vergleichspräparaten in wissenschaftlichen Artikeln dokumentiert und gilt für alle beantragten Krankheitsbilder innerhalb der Indikationen.

Man gelangte zu dem Schluss,

- dass die intrinsische Auflösung eines PET-Scanners doppelt so hoch ist wie die einer Gammakamera mit Niedrigenergiekollimator bei Verwendung von Technetium-99m und mehr als doppelt so hoch wie die eines Mittlerenergiekollimators bei Verwendung von Gallium-67 oder Indium-111;
- dass die Wartezeit für die Patienten (1 Stunde zwischen Injektion und Bildakquisition) kürzer als bei allen für dieses Gebiet registrierten Radiopharmazeutika ist;
- dass die sonstigen Unannehmlichkeiten/Risiken für den Patienten geringer sind als bei Verwendung von Gallium-67 (aufwändige Vorbereitung des Patienten) oder von markierten Leukozyten (Entnahme eines großen Blutvolumens und Fehlerrisiko bei der erneuten Injektion).
- dass die Dosimetrie bei der FDG-PET ähnlich ist wie bei ^{99m}Tc-Technetium-markierten Präparaten und günstiger als bei Radiopharmazeutika mit Gallium-67 oder Indium-111.

Der CHMP erkannte daher an, dass FDG in Bezug auf technische Leistung und Anwendungskomfort insgesamt einen Vorteil bei der Indikation Infektionen/Entzündungen bietet. Davon sorgfältig zu unterscheiden ist jedoch die diagnostische Leistung.

Im Hinblick auf die diagnostische Wirksamkeit von Fluorodeoxyglucose (¹⁸F) bei Patienten mit Immunschwäche hat der Antragsteller Daten aus der wissenschaftlichen Literatur vorgelegt, die zeigen, dass die FDG-PET bei AIDS-Patienten wirksam maligne und/oder infektiöse Erkrankungen nachweisen kann.

Bezüglich der Wirkung der Abnahme der Leukozytenzahl bei Patienten mit Leukozytenfunktionsstörungen wurde bei Myelompatienten gezeigt (Mahfouz, 2005), dass „die FDG-PET im Gegensatz zu den meisten anderen nuklearmedizinischen Methoden diagnoseweisend bei schweren Neutropenien sein kann“. Einige der Vergleichstechniken (¹¹¹In-Oxin oder ^{99m}Tc-HMPAO-markierte Leukozyten), die auf einer *In-vitro*-Markierung zirkulierender Leukozyten beruhen, sind bei niedrigen Leukozytenzahlen aus naheliegenden Gründen erschwert. Dies ist jedoch nicht der Fall bei FDG, das *in vivo* Herde aktivierter Leukozyten markiert. Nach dem damaligen Wissensstand des

Antragstellers wurde nie von einer Leukozytenfunktionsstörung berichtet, die dazu führen würde, dass die Leukozyten in der Nachbarschaft der Zielzellen nicht aktiviert werden können.

Bei Patienten unter bestimmten Begleitmedikationen wie Antibiotika und Antiphlogistika zeigt der gesunde Menschenverstand, dass diese unter den entsprechenden behaupteten Bedingungen bei langdauernden oder chronischen Erkrankungen (Fieber unbekannter Ursache [FUU], chronische Knocheninfektionen, Verdacht auf infizierte Hüftendoprothese, aktive entzündliche Darmerkrankung [IBD] usw.) nicht wirksam waren, da die Patienten zur FDG-PET überwiesen wurden. Da diese Erkrankungen durch die FDG-PET genau diagnostiziert werden, ist die Beeinträchtigung der Methode durch diese unvermeidbaren Therapien wohl als gering anzusehen. Dies wurde 2000 durch Meller bestätigt: „Antibiotische und immunsuppressive Therapien beeinflussten die Ergebnisse der FDG-Bildgebung offenbar nicht, da 66 % der so behandelten Patienten eine pathologische Markeranreicherung zeigten, die zur Klärung der Fieberursache führte.“

Es wurde nachgewiesen, dass Kortikosteroide die FDG-Aufnahme wesentlich vermindern oder ganz unterdrücken. Dies wurde vor allem bei Sarkoidose, aber auch bei Vaskulitis beobachtet (Rehák 2006). Walter (2005) berichtete, dass unter diesen Bedingungen ohne Behandlung 8/9=89 %, unter Kortikosteroiden aber 10/21=48 % der pathologischen Veränderungen an großen Gefäßen nachgewiesen wurden. Ein Mitgliedstaat schlug daher die Aufnahme eines Textes in Abschnitt 4.5 der SmPC (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) vor, in dem die Wirkung der Kortikosteroide auf die FDG-Aufnahme bei der Indikation Entzündungen/Infektionen hervorgehoben und die zeitweilige Aussetzung der Kortikoid-Therapie nahegelegt werden sollte. Dieser Vorschlag wurde anschließend vom CHMP gebilligt.

Man sollte dabei bedenken, dass die pharmakologische Wirkung dieser Arzneimittel (d. h. der Kortikosteroide) auf die Leukozyten, die FDG aufnehmen, bei allen Krankheitsbildern gleich ist und daher die Wechselwirkung nicht für jedes Krankheitsbild einzeln charakterisiert werden muss, selbst wenn die Auswirkungen auf das diagnostische Denken möglicherweise für jedes Krankheitsbild unterschiedlich sind.

Es gibt keinen Grund zu erwarten, dass die Wirksamkeit bei Kindern schlechter ist als bei Erwachsenen, denn diese diagnostische Untersuchung ist bei einer großen Bandbreite von Ursachen nützlich, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vorkommen, und es gibt diesbezüglich keine metabolischen Besonderheiten bei Kindern. Es ist auch festzuhalten, dass FDG seit langem für die Anwendung bei Lymphomen im Kindesalter registriert ist, obwohl seinerzeit nicht mehr veröffentlichte Daten von Kindern vorlagen als heute für die Indikation Infektionen/Entzündungen. Zudem wird in der SmPC eine sorgfältige Indikationsstellung für alle Anwendungen in der Pädiatrie gefordert. Der CHMP einigte sich daher darauf, dass der derzeitige Wortlaut der SmPC zur Anwendung bei Kindern auch für Infektionen/Entzündungen übernommen werden soll (wobei das Wort „Onkologie“ gestrichen wird).

Der Antragsteller bezieht sich weiterhin auf gezielte Studien zur IBD an insgesamt 88 Patienten (Lemberg 2005, Löffler 2006), zur chronischen Granulomatose mit Darmläsionen bei 5 der 7 Patienten von Güngör (2001) und zu Kindern, die in eine Patientenreihe mit anderen Krankheiten eingebunden wurden (z. B. 13 Kinder mit FUO). Die Auswirkung auf die Vorgehensweise bei der Behandlung war hier ebenso deutlich wie bei den Erwachsenen (FUO, IBD) bzw. noch markanter im Falle der Granulomatose (Güngör 2001). Es wäre wohl von Nachteil und liefe der Euratom-Richtlinie (Optimierung der Strahlenexposition) zuwider, wenn man Kinder von den Vorteilen der FDG-PET bei Infektionen und Entzündungen (insbesondere FUO und IBD) ausschließen wollte, da einige andere szintigrafische Optionen (⁶⁷Gallium-Szintigrafie, ¹¹¹Indium-Leukozytenszintigrafie) mehr Strahlung und/oder mehr Aufwand erfordern und dazu führen würden, dass Kinder in weniger belastungsarmer Weise behandelt würden als Erwachsene.

Zwar lässt sich einwenden, dass die wirksame Strahlendosis von ^{99m}Tc-markierten Substanzen ähnlich jener von FDG ist, jedoch ist die am einfachsten anzuwendende Vergleichstechnik mit ^{99m}Tc, die Immunszintigrafie, bei Kindern aus einem gut dokumentierten Grund – nämlich der Beeinträchtigung

zukünftiger Anwendungen durch die Entwicklung von Antikörpern – kontraindiziert. Die Belastungen und Risiken der *In-vitro*-Leukozytenmarkierung mit ^{99m}Tc -HMPAO sind offensichtlich: Entnahme eines großen Blutvolumens beim Kind für die *In-vitro*-Markierung und Anaphylaxie. Darüber hinaus sind *in vitro* mit ^{99m}Tc -HMPAO markierte Leukozyten nicht für das gesamte Spektrum indiziert, das durch FDG abgedeckt wird, da nicht zirkulierende Leukozyten, die bei vielen chronischen Infektionen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielen, nicht markiert werden und die Hintergrundaktivität im Knochenmark hoch ist, so dass der Nachweis von Herden im axialen Skelett erschwert wird.

Wie oben bereits erwähnt, wäre es gegen das Optimierungsprinzip der Euratom-Richtlinie (die im Gesetz aller EU-Mitgliedstaaten umgesetzt wurde), wenn man Kinder von den Vorteilen der FDG-PET bei Infektionen und Entzündungen ausschließen würde, da die anderen szintigrafische Optionen eigentlich eine höhere Strahlenbelastung für das Kind (^{67}Ga -Szintigrafie, ^{111}In -Leukozytenszintigrafie) oder das Personal (*In-vitro*-Markierung mit ^{99m}Tc -HMPAO) beinhalten, ohne dass die Wirksamkeit dadurch besser ist. Durch den Ersatz von Gallium-67 durch FDG wird die Strahlendosis um den Faktor 3 bis 5 reduziert, was bei Kindern mit benignen Erkrankungen von wesentlicher Bedeutung ist. Der CHMP stimmte daher zu, dass die pädiatrischen Patienten im Alter von unter 18 Jahren in die SmPC aufgenommen werden sollten. In Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ wurde ein Unterabschnitt „Patienten unter 18 Jahren“ aufgenommen, und das Wort „onkologisch“ wurde gestrichen.

Die Dosistabellen in Abschnitt 11 enthalten bereits die berechneten Dosen für Kinder.

Zur Anwendung der FDG-PET-CT liegen für alle 10 beantragten Indikationen im Bereich der „infektiösen oder entzündlichen Erkrankungen“ Berichte vor, derzeit allerdings noch mit Ausnahme des Infektionsnachweises bei Hüftendoprothesen. In der letzteren Situation ist das CT wenig hilfreich, da durch Aufhärtung in der Umgebung der metallischen Endoprothese Artefakte erzeugt werden. Umgekehrt ist dies jedoch keine Kontraindikation, da die nicht schwächungskorrigierten PET-Bilder artefaktfrei bleiben.

Die in der Kern-SmPC empfohlene Dosierung (eigentlich: die injizierte Aktivität) von 100–400 MBq mit Anpassung bei Kindern stimmt mit der in den veröffentlichten klinischen Studien zu Infektionen/Entzündungen in PET-, CDET- oder PET-CT-Geräten verwendeten Aktivität überein. Eine Anpassung ist (innerhalb des oben angegebenen Bereichs) erforderlich für das Körpergewicht des Patienten und die Art des für die Bildgebung verwendeten PET/(CT)-Gerätes, nicht jedoch im Hinblick auf das vorliegende Krankheitsbild.

Die Anwendung der PET-CT richtet sich nach der vorhandenen Ausrüstung des PET-Zentrums und nach den beruflichen Leitlinien (einschließlich der oben erwähnten Euratom-Richtlinie, in der die Rechtfertigung und Optimierung von Strahlenbelastungen festgelegt werden) und muss in der SmPC nicht ausdrücklich erwähnt werden, außer wenn gezeigt wurde, dass die PET-CT die Wirksamkeit erhöht. Dies wurde für einige Situationen in der Onkologie gezeigt (und wird entsprechend in der Kern-SmPC angeführt), ist aber derzeit nicht der Fall für Infektionen/Entzündungen.

Die Sicherheitsdaten für die kombinierte PET/CT-Technologie unterscheiden sich nicht von denen zur PET; der einzige Unterschied ist ein Anstieg der Strahlungsdosis aufgrund der Niedrigdosis-CT, welcher aber keine nachweisbaren Konsequenzen nach sich zieht. Die wirksame Gesamtdosis eines FDG-PET/CT mit Niedrigdosis-CT ist geringer als die eines vollständigen diagnostischen Kontrastmittel-CT derselben Region.

Da der Strahlenschutz Teil der Arzneimittelsicherheit ist, ist auch festzuhalten, dass – obwohl alle registrierten diagnostischen Radiopharmazeutika insgesamt sicher sind – FDG als eines der sichersten anzusehen und mit viel geringerer Strahlenbelastung verbunden ist als Gallium-67 oder Indium-111.

Die PET/CT ist heutzutage die Standardmethode für die Bildgebung mit FDG und aus der wissenschaftlichen Literatur und Expertenmeinungen geht eindeutig hervor, dass sie kein schlechteres

technisches und diagnostisches Ergebnis erzeugen kann als die PET allein. Die meisten der vorliegenden Daten wurden mit der PET allein erhoben und sind deshalb immer noch gültig; man könnte argumentieren, dass sie das Minimum an Leistung darstellen, das mit einer PET/CT zu erwarten wäre. Der CHMP sieht daher keine Notwendigkeit für die Erhebung zusätzlicher Daten, um die Anwendung der Technik für die zehn beantragten infektiösen und entzündlichen Erkrankungen sowie die beantragte Posologie bei diesen Indikationen zu stützen.

Zurzeit hat dies keine Auswirkungen auf die SmPC, da nicht nachgewiesen wurde, dass die Diagnostik mittels kombinierter PET/CT bei einem Krankheitsbild dieser Indikation signifikante Vorteile gegenüber der alleinigen PET hätte.

Bei der überwiegenden Mehrheit der veröffentlichten onkologischen FDG-Studien wurden Fälle von Infektionen bzw. Entzündungen als Ursache falsch-positiver Befunde berichtet: die nachgewiesenen FDG-Herde entsprachen nicht malignem Gewebe. Dies wird in der Kern-SmPC bereits erwähnt. FDG kann also offensichtlich Infektionen/Entzündungen als Zufallsbefund bei Patienten entdecken, die zur Abklärung von Krebserkrankungen untersucht wurden. Im speziellen Fall des Myeloms (das inzwischen zu den Lymphomen gezählt wird), bei dem FDG unter onkologischen Aspekten indiziert ist, wurde die Substanz auch gezielt im Zusammenhang mit der bestehenden Immunsuppression und Leukozytendepletion eingesetzt, um vor Beginn der Chemotherapie nach Infektionen zu suchen.

Mahfouz (2005) führte 2 631 FDG-PET-Untersuchungen an 1 100 Patienten mit multiplem Myelom zum Tumorstaging und/oder zur Diagnose einer vermuteten Infektion durch. Die medizinischen Aufzeichnungen der 248 Patienten, in deren FDG-PET-Befund eine vermehrte Anreicherung des radioaktiven Markers in extramedullären Bereichen und/oder Knochen- und Gelenkläsionen (die für ein multiples Myelom atypisch wären) beschrieben wurde, wurden auf einen möglichen Zusammenhang mit Infektionen hin durchgesehen. Dabei wurden ein perfekter positiver Vorhersagewert sowie beträchtliche Auswirkungen auf die Vorgehensweise bei der Behandlung festgestellt.

Obwohl der positive Vorhersagewert günstig und die Auswirkungen auf die Vorgehensweise bei der Behandlung beträchtlich waren, hatte man sich bei früheren Diskussionen zwischen RMS, betroffenem Mitgliedstaat und Antragsteller darauf geeinigt, dass diese wichtige Information entsprechend der PtC in Abschnitt 4.4 der SmPC verbleiben sollte, da sie wichtig für die Verordnung und Interpretation der FDG-PET bei dieser Indikation wäre. Der CHMP stimmte dieser Vorgehensweise ebenfalls zu.

Somit ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis für FDG eindeutig günstiger als für alle anderen für die beantragte Indikation „Infektiöse und entzündliche Erkrankungen“ zugelassenen Radiopharmazeutika.

BEGRÜNDUNG FÜR DAS POSITIVE GUTACHTEN

Insgesamt gelangt der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Gluscan (FDG) bei der oben behandelten Indikation „Infektiöse und entzündliche Erkrankungen“ günstig ist.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die zur Bewertung des vorliegenden Dossiers über eine etablierte Anwendung herangezogenen Daten über infektiöse und entzündliche Erkrankungen stellen eine sorgfältige Auswahl von Studien entsprechend den Kriterien der bei der Bewertung diagnostischer Produkte zu beachtenden Punkte (PtC) (CPMP/EWP/1119/98) dar und beschränken sich auf die am besten dokumentierten klinischen Situationen.
- Von einer starken Auswirkung auf die Vorgehensweise bei der Behandlung der Patienten wurde für den gesamten Indikationsbereich sowie für jede infektiöse oder entzündliche Erkrankung einzeln berichtet.
- Die technische Leistung wurde in wissenschaftlichen Artikeln dokumentiert und lässt sich auf alle beantragten infektiösen und entzündlichen Erkrankungen übertragen.
- Ausreichend berücksichtigt wurden besondere Situationen wie z. B. Patienten mit Immunschwäche oder Leukozytenfunktionsstörungen und Patienten unter bestimmten Begleitmedikationen, durch die die Vitalität und/oder die Funktion der Leukozyten beeinträchtigt sein können (z. B. Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika usw.).
- Die Anwendung von Gluscan kann für die Indikationen aus der Gruppe der infektiösen und entzündlichen Erkrankungen auch bei Kindern empfohlen werden.
- Die PET-CT ist heutzutage Standard für die Bildgebung mittels FDG und zeigt keine schlechtere technische und diagnostische Leistung als die PET allein.

empfiehlt der CHMP, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von GLUSCAN 500 und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I) zu erteilen, wobei die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in der im Verlauf des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten abschließenden Fassung (siehe Anhang III) verbleiben.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage entsprechen der zuletzt abgesegneten Version der Koordinationsgruppe