

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ(-ΕΣ), ΤΙΣ(ΤΗΝ)
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ(-Α) ΤΩΝ(ΤΟΥ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ(-ΟΥ) ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ(-ΟΣ),
ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΟΔΟ(-ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ), ΤΟΝ(ΤΟΥΣ)
ΚΑΤΟΧΟ(-ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
Γαλλία		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Γαλλία	GLUSCAN 500	500MBq/mL στον χρόνο διακρίβωσης	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση	Για 1mL φαρμακευτικού προϊόντος: Φθοδεσοξυγλυκόζη (18F) – 500MBq στον χρόνο διακρίβωσης, Ενέσιμο ύδωρ – 1.00g, Κιτρικό νάτριο – 0.62% (v/v), Χλωριούχο νάτριο – 0.41% (v/v), Υδροχλωρικό οξύ 0.39% (v/v), Αιθυλική αλκοόλη 0.31% (v/v) Υδροξείδιο του νατρίου 0.24% (v/v)
Γερμανία		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Γαλλία	GLUSCAN 500	500MBq/mL στον χρόνο διακρίβωσης	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση	Για 1mL φαρμακευτικού προϊόντος: Φθοδεσοξυγλυκόζη (18F) – 500MBq στον χρόνο διακρίβωσης, Ενέσιμο ύδωρ – 1.00g, Κιτρικό νάτριο – 0.62% (v/v), Χλωριούχο νάτριο – 0.41% (v/v), Υδροχλωρικό οξύ 0.39% (v/v), Αιθυλική αλκοόλη 0.31% (v/v) Υδροξείδιο του νατρίου 0.24% (v/v)
Πολωνία		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Γαλλία	GLUSCAN PL	500MBq/mL στον χρόνο διακρίβωσης	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση	Για 1mL φαρμακευτικού προϊόντος: Φθοδεσοξυγλυκόζη (18F) – 500MBq στον χρόνο διακρίβωσης, Ενέσιμο ύδωρ – 1.00g, Κιτρικό νάτριο – 0.62% (v/v), Χλωριούχο νάτριο – 0.41% (v/v),

							Υδροχλωρικό οξύ 0.39% (v/v), Αιθυλική αλκοόλη 0.31% (v/v) Υδροξείδιο του νατρίου 0.24% (v/v)
Πορτογαλία		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Γαλλία	GLUSCAN 500	500MBq/mL στον χρόνο διακρίβωσης	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση	Για 1mL φαρμακευτικού προϊόντος: Φθοδεσοξυγλυκόζη (18F) – 500MBq στον χρόνο διακρίβωσης, Ενέσιμο ύδωρ – 1.00g, Κιτρικό νάτριο – 0.62% (v/v), Χλωριούχο νάτριο – 0.41% (v/v), Υδροχλωρικό οξύ 0.39% (v/v), Αιθυλική αλκοόλη 0.31% (v/v) Υδροξείδιο του νατρίου 0.24% (v/v)
Ισπανία		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Γαλλία	GLUSCAN 500	500MBq/mL στον χρόνο διακρίβωσης	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση	Για 1mL φαρμακευτικού προϊόντος: Φθοδεσοξυγλυκόζη (18F) – 500MBq στον χρόνο διακρίβωσης, Ενέσιμο ύδωρ – 1.00g, Κιτρικό νάτριο – 0.62% (v/v), Χλωριούχο νάτριο – 0.41% (v/v), Υδροχλωρικό οξύ 0.39% (v/v), Αιθυλική αλκοόλη 0.31% (v/v) Υδροξείδιο του νατρίου 0.24% (v/v)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ GLUSCAN 500 ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Gluscan είναι ραδιοφαρμακευτικό προϊόν αποτελούμενο από φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F), γνωστή με τη συντομογραφία FDG. Η φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F) είναι ανάλογο της γλυκόζης που συσσωρεύεται σε όλα τα κύτταρα που χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως βασική πηγή ενέργειας. Η φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F) συσσωρεύεται σε όγκους με υψηλό μεταβολισμό της γλυκόζης. Η φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F) διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, κατά τις περιόδους όπου δεν παρατηρούνται κρίσεις, οι επιληπτικές εστίες εμφανίζουν μειωμένο μεταβολισμό γλυκόζης. Η φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F) συσσωρεύεται επίσης στο μυοκάρδιο, ειδικότερα κατά τη διάρκεια καθώς και μετά από αναστρέψιμη μυοκαρδιακή ισχαιμία όπου παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα του μυοκαρδίου.

Το Gluscan προορίζεται για χρήση σε ογκολογικές, καρδιολογικές, νευρολογικές ενδείξεις και λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους. Οι τρεις ενδείξεις της συγκεκριμένης δραστικής ουσίας που αφορούν την ογκολογία, την καρδιολογία και τη νευρολογία τεκμηριώνονται στη βασική ΠΧΠ. Κάθε μία από αυτές τις ενδείξεις βασίζεται σε βιολογικές διεργασίες, ήτοι στην πρόσληψη γλυκόζης από συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς: αυξημένη πρόσληψη από τα κακοήθη κύτταρα, διαρκής πρόσληψη από τα βιώσιμα κύτταρα του μυοκαρδίου που εκτίθενται σε κίνδυνο και μειωμένη πρόσληψη από τους νευρώνες του φλοιού που ευθύνονται για την πρόκληση της επιληψίας όταν ο ασθενής δεν παρουσιάζει κρίσεις.

Η ιδιομορφία της παρούσας αίτησης έγκειται στο γεγονός ότι η προτεινόμενη ένδειξη για λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους δεν περιλαμβάνεται επί του παρόντος στη βασική ΠΧΠ για την FDG. Όπως και με τις άλλες ενδείξεις της βασικής ΠΧΠ, η ένδειξη για τις λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους βασίζεται επίσης σε βιολογικές διεργασίες: πρόσληψη γλυκόζης από ιστούς ή δομές με μη φυσιολογικό περιεχόμενο ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων. Προορίζεται για χρήση σε ασθενείς με λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους στο προτεινόμενο πλαίσιο. Η τεχνική ειδικής απεικόνισης ιστών ή δομών με μη φυσιολογικό περιεχόμενο ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων είναι πιθανό να παράσχει σημαντικές πληροφορίες για τη διαχείριση ασθενών με λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους.

Η νομική βάση της συγκεκριμένης αίτησης είναι το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τις αιτήσεις που βασίζονται σε καθιερωμένη ιατρική χρήση η οποία τεκμηριώνεται από σχετική βιβλιογραφία.

Ωστόσο, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη που διαφωνούν θεωρώντας ότι η αίτηση για το Gluscan δεν είναι αποδεκτή, ήγειραν ορισμένες ανησυχίες. Το ζήτημα παραπέμφθηκε στη Συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)) και η αξιολόγηση διενεργήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς. Επειδή έως την ημέρα 60 δεν επιτεύχθηκε συμφωνία, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP. Η CHMP αξιολόγησε το φάκελο και τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ζητημάτων που τέθηκαν από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη που διαφωνούν.

Μέχρι σήμερα, σε δημοσιευμένες σειρές (εκτός από αναφορές περιστατικών) έχουν αναφερθεί συνολικά 6125 ασθενείς σε ολόκληρο τον κόσμο οι οποίοι επωφελήθηκαν από την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (ΤΕΠ, PET) με FDG για την αντιμετώπιση φλεγμονής/και λοίμωξης (εκτός από τυχαία ευρήματα λοίμωξης/φλεγμονής σε ασθενείς που παραπέμφθηκαν για άλλη ένδειξη). Η πρώτη δημοσιευμένη σειρά για 7 ασθενείς με σαρκοείδωση χρονολογείται από το 1994 ενώ, από το 1999 έως το 2009, στις δημοσιευμένες σειρές της ΕΕ αναφέρονται συνολικά 1988 ασθενείς. Επιπλέον, η FDG έχει γίνει αποδεκτή σε 3 κράτη μέλη της ΕΕ (Ιρλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο & Τσεχική Δημοκρατία) για αυτήν τη «νέα» ένδειξη για λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους, τα πρώιμα δε αποτελέσματα τα οποία φαίνεται να είναι θετικά σε αυτές τις χώρες έχουν επιβεβαιωθεί από την εμπειρία της συνεχούς χρήσης. Η CHMP συμφώνησε ότι η εμπειρία συνεχούς χρήσης της FDG είναι μακρά, γεγονός που στηρίζει την επαρκώς τεκμηριωμένη χρήση της.

Η ποιότητα των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας έχει ελεγχθεί (ομοιογένεια των δημοσιευμένων σειρών σε δεδομένο περιβάλλον με σαφή κριτήρια συμμετοχής, εικόνες που τραβήχτηκαν βάσει αποδεκτού πρωτοκόλλου για την FDG και για τον συγκριτή στο πλαίσιο συγκριτικών μελετών και περιγραφή του προτύπου αλήθειας που προκύπτει για όλους τους αξιολογημένους ασθενείς, εκτός από τις περιπτώσεις της μελέτης για την επίδραση μόνο στη διαχείριση) και καταδείχθηκε ότι πληροί τις απαιτήσεις των προς εξέταση σημείων σχετικά με την αξιολόγηση διαγνωστικών προϊόντων (CPMP/EWP/1119/98). Η ποιότητα των μελετών που επελέγησαν για ανάλυση, μετά την απόρριψη πολλών άλλων, έχει επιβεβαιωθεί σε δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις ή σε πρόσφατα άρθρα επισκόπησης, σε διάφορα περιβάλλοντα.

Επιπλέον, για όλες τις λοιμώδεις και φλεγμονώδεις νόσους για τις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση, η διαγνωστική απόδοση έχει προσδιορισθεί και, στις περιπτώσεις που αναλύθηκαν μελέτες οι οποίες αφορούσαν την ίδια νόσο, καταδείχθηκε ότι είναι τουλάχιστον ίση με αυτήν του συγκριτή. Για τη συνολική ένδειξη, αλλά και για κάθε συγκεκριμένη νόσο, αναφέρθηκε υψηλή συνολική επίδραση στη διαχείριση ασθενών. Η επίδραση αυτή διευθετήθηκε έμμεσα σε δύο περιβάλλοντα.

Η CHMP συμφώνησε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα (διαγνωστική απόδοση και επίδραση στη διαγνωστική προσέγγιση) της ΤΕΠ/ΤΕΠ-ΑΤ με FDG έχει καταδειχθεί δεόντως.

Η τεχνική απόδοση, ήτοι η ανωτερότητα της FDG έναντι όλων των ραδιοφαρμάκων-συγκριτών, έχει τεκμηριωθεί σε άρθρα και ισχύει για όλα τα προτεινόμενα περιβάλλοντα των εν λόγω ενδείξεων.

Εξήχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- η εγγενής διακριτική ικανότητα μιας σάρωσης ΤΕΠ είναι δύο φορές καλύτερη από αυτήν της γ-κάμερας με κατευθυντήρα χαμηλής κατανάλωσης ενέργειας που χρησιμοποιείται για το τεχνητίο-99m και περισσότερο από δύο φορές καλύτερη από αυτήν με κατευθυντήρα μεσαίας κατανάλωσης ενέργειας που χρησιμοποιείται για το γάλλιο-67 ή το ινδίο-111
- ο χρόνος αναμονής για τον ασθενή (από τη χορήγηση της ένεσης μέχρι τη λήψη εικόνων απαιτείται 1 ώρα) είναι ο μικρότερος σε σύγκριση με όλα τα αποδεκτά ραδιοφάρμακα σε αυτήν την κατηγορία
- οι υπόλοιπες δυσκολίες/κίνδυνοι για τους ασθενείς είναι μικρότεροι σε σύγκριση με το γάλλιο-67 (ενοχλητική προετοιμασία ασθενούς) ή με σημασμένα λευκοκύτταρα, που απαιτούν τη λήψη μεγάλων ποσοτήτων αίματος και εμπεριέχουν κίνδυνο σφαλμάτων κατά την επανέγχυση
- η δοσιμετρία της ΤΕΠ με FDG είναι παρόμοια με αυτήν των σημασμένων με τεχνητίο-99m προϊόντων και είναι ευνοϊκότερη από αυτήν των ραδιοφαρμάκων γαλλίου-67 ή ινδίου-111.

Ως εκ τούτου, η CHMP αναγνώρισε ότι η τεχνική απόδοση και η ευκολία της διαδικασίας της FDG ενισχύουν το συνολικό όφελος για τη συγκεκριμένη ένδειξη, κάτι όμως που χρήζει προσεκτικής διαφοροποίησης από τη διαγνωστική απόδοση.

Σε ό,τι αφορά τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα της φθοριοδεοξυγλυκόζης (^{18}F) σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, ο αιτών παρείχε δεδομένα από τη βιβλιογραφία τα οποία καταδεικνύουν ότι η ΤΕΠ με FDG είναι αποτελεσματική στην ανίχνευση κακοηθειών και/ή λοιμωδών νόσων σε ασθενείς με AIDS.

Σε ό,τι αφορά την επίδραση στη μείωση του αριθμού λευκοκυττάρων σε ασθενείς με δυσλειτουργία λευκοκυττάρων, σε ασθενείς με μυέλωμα καταδείχθηκε (Mahfouz (2005)) ότι «η ΤΕΠ με FDG μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας, αντίθετα με τις περισσότερες από τις υπόλοιπες τεχνικές πυρηνικής απεικόνισης». Είναι προφανές ότι η *in vitro* σήμανση των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων που απαιτείται για ορισμένους συγκριτές (λευκά αιμοσφαίρια σημασμένα με ^{111}In oxine ή $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO) παρεμποδίζεται από τη μικρή συγκέντρωση λευκοκυττάρων. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει για την FDG η οποία έχει ως στόχο εστίες ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων *in vivo*. Ο αιτών ισχυρίζεται ότι, με βάση τις γνώσεις του (κατά τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή), δεν υπάρχει καμία αναφορά δυσλειτουργίας λευκοκυττάρων που να

έχει ως αποτέλεσμα τα λευκοκύτταρα να μην μπορούν να ενεργοποιηθούν όταν βρίσκονται κοντά στα κύτταρα-στόχο.

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν ειδικές συντρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές όπως αντιβιοτικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η κοινή λογική υποδεικνύει ότι στα αντίστοιχα αιτούμενα περιβάλλοντα για μακροχρόνιες ή χρόνιες ασθένειες (πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, ΠΑΑ), χρόνια λοίμωξη των οστών, υποψία μολυσμένης πρόσθεσης ισχίου, ενεργή φλεγμονώδους νόσος του εντέρου (ΦΝΕ)... οι εν λόγω φαρμακευτικές αγωγές δεν είναι αποτελεσματικές αφού οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για ΤΕΠ με FDG. Καθώς η ΤΕΠ με FDG διαγιγνώσκει με ακρίβεια τις εν λόγω παθήσεις, η παρεμβολή των εν λόγω αναπόφευκτων θεραπειών θεωρείται κατά βάση ήσσονος σημασίας. Αυτό επιβεβαιώθηκε το 2000 από τον Meller: «Οι θεραπείες με αντιβιοτικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα αποτελέσματα της σάρωσης με FDG, καθώς το 66% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτήν παρουσίασαν παθολογική πρόσληψη που αποσαφηνίζει την αιτία του πυρετού».

Έχει καταδειχθεί ότι τα κορτικοστεροειδή μειώνουν σε μεγάλο βαθμό ή καταστέλλουν την πρόσληψη της FDG. Αυτό αναφέρθηκε κυρίως σε περιπτώσεις σαρκοείδωσης και αγγειίτιδας (Rehak 2006). Σε αυτό το περιβάλλον, ο Walter (2005) ανέφερε την ανίχνευση παθολογικά μεγάλων αγγείων σε 8 από τους 9 ασθενείς (89%) χωρίς θεραπεία έναντι 10 από τους 21 (48%) που έλαβαν κορτικοστεροειδή. Ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος πρότεινε τη συμπερίληψη στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ (Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και λοιπές μορφές αλληλεπίδρασης) μιας παραγράφου η οποία να υπογραμμίζει την επίδραση των κορτικοστεροειδών στην πρόσληψη FDG, για την ένδειξη λοιμωδών και φλεγμονωδών νόσων, και την εξέταση της ενδεχόμενης προσωρινής απόσυρσης της συγκεκριμένης θεραπείας, παράγραφο την οποία ακολούθως ενέκρινε η CHMP.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις των εν λόγω φαρμάκων (π.χ. κορτικοστεροειδών) στα λευκοκύτταρα που προσλαμβάνουν FDG είναι ίδιες σε όλα τα περιβάλλοντα και ότι δεν υπάρχει ανάγκη κατάδειξης της παρεμβολής σε κάθε περιβάλλον ξεχωριστά, παρά το γεγονός ότι οι συνέπειες στη διαγνωστική προσέγγιση ενδέχεται να διαφέρουν από ένα περιβάλλον σε ένα άλλο.

Δεν υπάρχει λόγος από μια διαγνωστική εξέταση -η οποία είναι χρήσιμη για μεγάλο φάσμα αιτιών που απαντώνται τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, χωρίς καμία ιδιαιτερότητα σε ό,τι αφορά τον μεταβολισμό στα παιδιά -να αναμένεται μικρότερη αποτελεσματικότητα σε παιδιά εν συγκρίσει με τους ενήλικες. Επισημαίνεται επίσης ότι η FDG έχει γίνει αποδεκτή για το παιδικό λέμφωμα εδώ και πολύ καιρό, παρά το γεγονός ότι τότε τα δημοσιευμένα δεδομένα για τα παιδιά σε ό,τι αφορά τη λοίμωξη/φλεγμονή δεν ήταν περισσότερα από τα επί του παρόντος διαθέσιμα. Είναι επίσης αληθές ότι στην ΠΧΠ ζητείται πιο προσεκτική στάθμιση της ένδειξης για οιαδήποτε παιδιατρική χρήση. Συνεπώς, η CHMP συμφώνησε ότι η ισχύουσα διατύπωση της ΠΧΠ που αφορά τη χρήση σε παιδιά προσαρμόζεται και για τη λοίμωξη/φλεγμονή (διαγράφοντας τη λέξη «ογκολογία»).

Ο αιτών αναφέρει επίσης ορισμένες ειδικές μελέτες που έχουν διενεργηθεί για τη ΦΝΕ (Lemberg 2005, Löffler 2006) σε συνολικά 88 ασθενείς, για τη χρόνια κοκκιοματώδη νόσο με βλάβη στο έντερο σε 5 από τους 7 ασθενείς στη μελέτη του Güngör (2001), καθώς επίσης και με ορισμένα παιδιά που έπασχαν από άλλες παθήσεις (π.χ. 13 παιδιά με ΠΑΑ) σε μια δημοσιευμένη σειρά. Η επίδραση στη διαχείριση ήταν το ίδιο προφανής με αυτήν στους ενήλικες (ΠΑΑ, ΦΝΕ) και ακόμη εντονότερη στην περίπτωση κοκκιοματώδους νόσου (Güngör 2001). Ο αποκλεισμός των παιδιών από τα οφέλη της ΤΕΠ με FDG σε περιπτώσεις λοίμωξης και φλεγμονής (ειδικότερα σε περιπτώσεις ΠΑΑ ή ΦΝΕ) θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως επιβαρυντική ενέργεια και ενάντια στις οδηγίες της Ευρατόμ (βελτιστοποίηση ακτινοβολήσης), αφού ορισμένες άλλες σπινθηρογραφικές επιλογές (σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67, σπινθηρογράφημα λευκών αιμοσφαιρίων με ίνδιο-111) διαχέουν στην πραγματικότητα περισσότερη ακτινοβολία και/ή είναι περισσότερο απαιτητικές και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε δυσχερέστερη διαχείριση των παιδιών σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Παρότι υποστηρίζεται ότι η αποτελεσματική δόση ακτινοβολήσης με ενώσεις σημασμένες με ^{99m}Tc είναι παρόμοια με αυτήν της FDG, ο πιο εύχρηστος σημασμένος με ^{99m}Tc συγκριτής στο πλαίσιο

ανοσοσπινθηρογραφήματος αντενδείκνυται σε παιδιά για τον δεόντως τεκμηριωμένο λόγο ότι η εμφάνιση αντισωμάτων θα αποτρέψει τη μελλοντική του χρήση. Οι δυσκολίες και οι κίνδυνοι των *in vitro* σημασμένων με ^{99m}Tc ΗΜΡΑΟ λευκοκυττάρων είναι προφανείς: λήψη μεγάλης ποσότητας αίματος από το παιδί για *in vitro* σήμανση και αναφυλαξία. Επιπλέον, τα *in vitro* σημασμένα με ^{99m}Tc ΗΜΡΑΟ λευκοκύτταρα δεν ενδείκνυνται για το πλήρες φάσμα που καλύπτει η FDG, καθώς τα μη κυκλοφορούντα λευκά αιμοσφαίρια που συμμετέχουν σε πολλές χρόνιες λοιμώξεις και φλεγμονώδεις παθήσεις δεν σημαίνονται και οι ενυπάρχουσες ποσότητες στον μυελό των οστών είναι υψηλές, γεγονός που εμποδίζει την ανίχνευση εστιών στον αξονικό σκελετό.

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, ο αποκλεισμός των παιδιών από τα οφέλη της ΤΕΠ με FDG θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αντιβαίνει στην αρχή της βελτιστοποίησης που αναφέρεται στην οδηγία της Ευρατόμ (η οποία έχει μεταφερθεί στη νομοθεσία όλων των κρατών μελών της ΕΕ) για λοιμώξεις/φλεγμονώδεις νόσους, καθώς οι άλλες σπινθηρογραφικές επιλογές (σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67, σπινθηρογράφημα λευκών αιμοσφαιρίων με ίνδιο-111) διαχέουν περισσότερη ακτινοβολία στο παιδί ή στο προσωπικό (*in vitro* σήμανση με τεχνητό-99m ΗΜΡΑΟ), χωρίς ιδιαίτερο όφελος στην αποτελεσματικότητα. Αντικαθιστώντας το γάλλιο-67 με την FDG μειώνεται ο παράγοντας έκθεσης στην ακτινοβολία κατά 3-5, γεγονός πολύ σημαντικό για τα παιδιά με καλοήθεις παθήσεις. Κατά συνέπεια, η CHMP συμφώνησε ότι στην ΠΧΠ πρέπει να συμπεριληφθεί ο παιδιατρικός πληθυσμός κάτω των 18 ετών. Ο υπότιτλος «Πληθυσμός κάτω των 18 ετών» στην παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» έχει τροποποιηθεί και η λέξη «ογκολογικός» έχει διαγραφεί.

Οι πίνακες δοσιμετρίας στην παράγραφο 11 περιλαμβάνουν ήδη υπολογισμένες δόσεις για παιδιά.

Επί του παρόντος, η χρήση ΤΕΠ-ΑΤ με FDG έχει αναφερθεί και στις 10 προτεινόμενες ενδείξεις για «Λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις νόσους», εκτός από την ανίχνευση της λοίμωξης σε προσθέσεις ισχίου. Σε αυτό το πλαίσιο, η ΑΤ παρέχει περιορισμένη βοήθεια λόγω τεχνητών σφαλμάτων που προκαλούνται από τη σκλήρυνση της δέσμης στο χώρο γύρω από τη μεταλλική πρόσθεση. Αντιστρόφως, αυτό δεν αποτελεί αντένδειξη αφού οι μη εξασθενημένες διορθωμένες εικόνες της ΤΕΠ δεν παρουσιάζουν τεχνητά σφάλματα.

Η συνιστώμενη δοσολογία (στην πραγματικότητα η ενέσιμη δραστηριότητα της ουσίας) που περιλαμβάνεται στη βασική ΠΧΠ, ήτοι 100-400MBq με προσαρμογή για τα παιδιά, εναρμονίζεται με τη δραστηριότητα που χρησιμοποιείται στις κλινικές μελέτες για λοιμώξεις/φλεγμονές, ανεξαρτήτως του μηχανήματος ΤΕΠ, τομογραφίας εκπομπής ανίχνευσης σύμπτωσης (CDET) ή ΤΕΠ-ΑΤ που χρησιμοποιείται. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στο κλινικό περιβάλλον ενώ, αντίθετα, απαιτείται προσαρμογή (εντός του προαναφερόμενου εύρους) ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς και τον τύπο μηχανήματος ΤΕΠ(/ΑΤ) που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση.

Η χρήση ΤΕΠ-ΑΤ είναι ζήτημα εξοπλισμού του κέντρου που εφαρμόζει τεχνική ΤΕΠ και των επαγγελματιών κατευθυντήριων γραμμών (συμπεριλαμβανομένης της προαναφερθείσας οδηγίας της Ευρατόμ, στην οποία ορίζεται η αιτιολόγηση και βελτιστοποίηση της ακτινοβολήσης) και δεν χρειάζεται να διευθετείται στην ΠΧΠ, εκτός από τις περιπτώσεις όπου η χρήση ΤΕΠ-ΑΤ φαίνεται να αυξάνει την αποτελεσματικότητα. Αυτό έχει καταδειχθεί για ορισμένα περιβάλλοντα ογκολογίας και αναφέρεται στη βασική ΠΧΠ, αλλά επί του παρόντος δεν αφορά τις λοιμώξεις/φλεγμονές.

Τα δεδομένα ασφάλειας για τη συνδυασμένη τεχνολογία ΤΕΠ-ΑΤ δεν διαφέρουν από αυτά της ΤΕΠ. Η μόνη διαφορά έγκειται στην αύξηση της δόσης ακτινοβολίας, λόγω της ΑΤ χαμηλής δόσης η οποία δεν επιφέρει ανιχνεύσιμες επιπτώσεις. Η συνολική αποτελεσματική δόση ΤΕΠ-ΑΤ με FDG με ΑΤ χαμηλής δόσης είναι μικρότερη από την τυπική διαγνωστική δόση ΑΤ αυξημένης αντίθεσης στο ίδιο σημείο.

Καθώς η προστασία από την ακτινοβολία αποτελεί αντικείμενο της ασφάλειας, επισημαίνεται ότι παρά το γεγονός ότι όλα τα αποδεκτά διαγνωστικά ραδιοφάρμακα είναι γενικά ασφαλή, η FDG θεωρείται ότι είναι από τα ασφαλέστερα με πολύ μικρότερη ακτινοβολία από το γάλλιο-67 ή το ίνδιο-111.

Η ΤΕΠ-ΑΤ αποτελεί την πλέον σύγχρονη μέθοδο ανίχνευσης FDG και από τη βιβλιογραφία και τις γνώμες των ειδικών προκύπτει με σαφήνεια ότι η τεχνική και διαγνωστική της απόδοση δεν μπορεί να είναι υποδεέστερη της απόδοσης της ΤΕΠ όταν χρησιμοποιείται μόνο αυτή. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται μόνο από ΤΕΠ και, ωστόσο, εξακολουθούν να είναι έγκυρα. Το μόνο που θα μπορούσε να ισχυρισθεί κάποιος είναι ότι τα δεδομένα αυτά αντιστοιχούν στις ελάχιστες αποδόσεις που αναμένονται με την ΤΕΠ-ΑΤ. Ως εκ τούτου, η CHMP δεν διαβλέπει την ανάγκη υποβολής πρόσθετων πληροφοριών προς στήριξη της χρήσης αυτής της τεχνικής για τις δέκα αιτούμενες λοιμώδεις και φλεγμονώδεις νόσους και την προτεινόμενη δοσολογία για τις ενδείξεις αυτές.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καμία επίπτωση στην ΠΧΠ καθώς δεν έχει καταδειχθεί ότι κάποιο από τα περιβάλλοντα για τη συγκεκριμένη ένδειξη απολαμβάνει σημαντικότερα οφέλη από τον συνδυασμό ΤΕΠ-ΑΤ σε σύγκριση με την ΤΕΠ.

Στη μεγάλη πλειοψηφία των μελετών FDG που αφορούν την ογκολογία, έχουν αναφερθεί περιστατικά λοίμωξης/φλεγμονής ως πηγή ψευδώς θετικών ευρημάτων: οι εν λόγω εστίες FDG δεν αντιστοιχούν σε κακοήθεις ιστούς, γεγονός που ήδη αναφέρεται στη βασική ΠΧΠ. Είναι σαφές ότι η FDG μπορεί να ανιχνεύσει μια λοίμωξη/φλεγμονή ως τυχαίο εύρημα σε ασθενείς που παραπέμπονται για καρκίνο. Στην ειδική περίπτωση που αφορά το μυέλωμα (το οποίο πλέον θεωρείται μέρος του λεμφώματος) και την ύπαρξη της FDG, η FDG χρησιμοποιείται σκόπιμα για την ανίχνευση λοίμωξης πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας, στο πλαίσιο της μείωσης της ανοσίας και των λευκών αιμοσφαιρίων.

Ο Mahfouz (2005) διενέργησε 2.631 εξετάσεις ΤΕΠ με FDG σε 1.110 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα για τον προσδιορισμό των σταδίων του καρκίνου και/ή για τη διάγνωση υποπτευόμενων λοιμώξεων. Τα ιατρικά αρχεία 248 ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα των οποίων η ΤΕΠ με FDG κατέδειξε αυξημένη πρόσληψη ραδιενεργών ιχνηθετών σε εξωμυελικά σημεία και/ή βλάβες οστών και αρθρώσεων (που μπορεί να μην αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του πολλαπλού μυελώματος) επανεξετάστηκαν με σκοπό να προσδιορισθούν περιστατικά που σχετίζονται με λοίμωξη. Αναφέρθηκε η απόλυτη θετική προγνωστική αξία (PPV) και η σημαντική επίδραση στη διαχείριση.

Σύμφωνα με τα προς εξέταση σημεία, παρά το γεγονός ότι η PPV ήταν θετική και παρατηρήθηκε επίδραση στη διαχείριση, κατά τη διάρκεια προηγούμενων συζητήσεων με το κράτος μέλος αναφοράς, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τον αιτούντα, συμφωνήθηκε ότι οι εν λόγω σημαντικές πληροφορίες θα διατηρηθούν στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ καθώς τα πορίσματά τους έχουν αξία για τη συνταγογράφηση και την ερμηνεία της ΤΕΠ με FDG σε ό,τι αφορά τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η CHMP συμφώνησε με αυτήν την προσέγγιση.

Συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι σαφώς θετική για την FDG σε σύγκριση με όλα τα υπόλοιπα αποδεκτά ραδιοφάρμακα στην αιτούμενη ένδειξη «Λοιμώδεις και φλεγμονώδεις νόσοι».

ΛΟΓΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Συμπερασματικά, η CHMP κρίνει ότι το προφίλ οφέλους-κινδύνου είναι θετικό για το Gluscan (FDG) σε ό,τι αφορά την ένδειξη «λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσοι» που εξετάστηκε ανωτέρω.

Εκτιμώντας ότι,

- το σύνολο των αποδείξεων για τις λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους που εξετάστηκαν κατά την αξιολόγηση αυτού του φακέλου για την επαρκώς τεκμηριωμένη χρήση είναι αποτέλεσμα προσεκτικής επιλογής των μελετών που συνάδουν με τα κριτήρια των προς εξέταση σημείων σχετικά με την αξιολόγηση διαγνωστικών προϊόντων (CPMP/EWP/1119/98) και περιλαμβάνει μόνο τα καλύτερα τεκμηριωμένα κλινικά περιβάλλοντα
- σε ό,τι αφορά τη συνολική ένδειξη, αλλά και κάθε λοιμώδη ή φλεγμονώδη νόσο, έχει αναφερθεί μεγάλη επίδραση στη διαχείριση ασθενών
- η τεχνική απόδοση έχει τεκμηριωθεί σε άρθρα και ισχύει για όλες τις προτεινόμενες λοιμώδεις και φλεγμονώδεις νόσους
- ελήφθησαν δεόντως υπόψη οι καταστάσεις ασθενών με ανοσοανεπάρκεια, με δυσλειτουργία λευκοκυττάρων και ασθενών που λαμβάνουν συγκεκριμένες συντρέχουσες θεραπευτικές αγωγές που επηρεάζουν τη βιωσιμότητα και/ή λειτουργία των λευκοκυττάρων (όπως τα αντιβιοτικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κ.λπ.)
- το Gluscan μπορεί να χρησιμοποιείται και σε παιδιά, για ενδείξεις λοιμωδών και φλεγμονωδών νόσων
- Η ΤΕΠ-ΑΤ αποτελεί την πλέον σύγχρονη μέθοδο ανίχνευσης FDG και η τεχνική και διαγνωστική της απόδοση δεν είναι υποδεέστερες αυτών της ΤΕΠ

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το GLUSCAN 500 και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι), του οποίου η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ και παραμένουν ίδια με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της συντονιστικής ομάδας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσεως είναι οι τελικές εκδόσεις που έχουν επιτευχθεί κατά την διάρκεια της διαδικασίας της Ομάδας Συντονισμού.