

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande</u> <u>för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets</u> <u>namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Frankrike		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIKE	GLUSCAN 500	500Bq/mL vid kalibrering	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning	För 1 mL läkemedelsprodukt: Fludeoxiglukos (18F) – 500MBq vid kalibrering, Vatten för injektion – 1,00g Natriumcitrat – 0,62% (v/v), Natriumklorid – 0,41% (v/v), Saltsyra 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Tyskland		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIKE	GLUSCAN 500	500Bq/mL vid kalibrering	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning	För 1 mL läkemedelsprodukt: Fludeoxiglukos (18F) – 500MBq vid kalibrering, Vatten för injektion – 1,00g Natriumcitrat – 0,62% (v/v), Natriumklorid – 0,41% (v/v), Saltsyra 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Polen		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIKE	GLUSCAN PL	500Bq/mL vid kalibrering	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning	För 1 mL läkemedelsprodukt: Fludeoxiglukos (18F) – 500MBq vid kalibrering, Vatten för injektion – 1,00g Natriumcitrat – 0,62% (v/v),

							Natriumklorid – 0,41% (v/v), Saltsyra 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Portugal		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIKE	GLUSCAN 500	500Bq/mL vid kalibrering	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning	För 1 mL läkemedelsprodukt: Fludeoxiglukos (18F) – 500MBq vid kalibrering, Vatten för injektion – 1,00g Natriumcitrat – 0,62% (v/v), Natriumklorid – 0,41% (v/v), Saltsyra 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Natriumhydroxid 0,24% (v/v)
Spanien		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANKRIKE	GLUSCAN 500	500Bq/mL vid kalibrering	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning	För 1 mL läkemedelsprodukt: Fludeoxiglukos (18F) – 500MBq vid kalibrering, Vatten för injektion – 1,00g Natriumcitrat – 0,62% (v/v), Natriumklorid – 0,41% (v/v), Saltsyra 0,39% (v/v), Etanol 0,31% (v/v) Natriumhydroxid 0,24% (v/v)

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV GLUSCAN 500 MED SYNONYMER (SE BILAGA I).

Gluscan är ett radioaktivt läkemedel som består av fludeoxiglukos (^{18}F) som förkortas FDG. Fludeoxiglukos (^{18}F) är en glukosanalog som ackumuleras i alla celler som använder glukos som sin primära energikälla. Fludeoxiglukos (^{18}F) ackumuleras i tumörer med hög glukosomsättning. Fludeoxiglukos (^{18}F) passerar blod-hjärnbarriären och glukosomsättningen i epileptiska foci är nedsatt under de anfallsfria perioderna. Fludeoxiglukos (^{18}F) ackumuleras även i hjärtmuskeln, särskilt under och efter en reversibel myokardischemi när glukosupptaget i myokardcellerna ökar.

Gluscan är avsett att användas vid onkologiska, kardiologiska och neurologiska indikationer samt vid infektions- eller inflammationssjukdomar. Onkologi, kardiologi och neurologi är fastställda indikationer i produktresumémallen för denna aktiva substans. Var och en av dessa indikationer bygger på en biologisk process, dvs. glukosupptaget i specifika organ eller vävnader, exempelvis ökat upptag i de maligna cellerna, långvarigt upptag i de viabla utsatta myokardceller och minskat upptag i de nervceller i hjärnbarken som orsakar epilepsi då patienten är anfallsfri.

Utmärkande för den aktuella ansökan är att de föreslagna indikationerna infektions- eller inflammationssjukdomar för närvarande inte ingår i produktresumémallen för FDG. Liksom för de andra indikationerna i produktresumémallen bygger även indikationerna infektions- eller inflammationssjukdomar på en biologisk process, dvs. glukosupptaget i vävnader eller strukturer som innehåller en onormal nivå av aktiverade vita blodkroppar. Läkemedlet är avsett för patienter med infektions- eller inflammationssjukdomar under de föreslagna betingelserna. En bildteknik som är anpassad för vävnader eller strukturer med en onormal nivå av aktiverade vita blodkroppar kan ge viktig information vid behandling av patienter med infektions- eller inflammationssjukdomar.

Den rättsliga grunden för denna ansökan är artikel 10a i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse – med hänvisning till ansökningar baserade på väletablerad medicinsk användning i enlighet med publicerade data.

Ett antal betänkligheter togs dock upp av de invändande berörda medlemsstaterna, vilka inte ansåg att ansökan för Gluscan kunde godtas. Ärendet hänsköts till samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)), och referensmedlemsstaten gjorde en bedömning. Eftersom ingen enighet hade nåtts på dag 60 hänsköts förfarandet till CHMP. CHMP bedömde dokumentationen och tillgängliga data, inklusive de betänkligheter som hade tagits upp av de invändande berörda medlemsstaterna.

Hittills finns totalt 6 125 patienter över hela världen dokumenterade i publicerade serier (exklusive fallrapporter) som dragit fördel av FDG PET indicerat för inflammations- och infektionssjukdomar (exklusive bifynd av infektion/inflammation hos patienter som remitterats för andra indikationer). Den första publikationen i en serie omfattande 7 patienter med sarkoidos är från 1994 och totalt har 1 988 patienter dokumenterats i publicerade serier för EU-serier mellan 1999 och 2009. Dessutom är FDG redan godkänt i 3 av EU:s medlemsstater (IE, UK och CZ) för infektions- eller inflammationssjukdomar som ”ny” indikation. De tidiga resultaten från dessa länder verkar lovande och har bekräftats genom erfarenhet av kontinuerlig användning. CHMP enades om att det finns stor erfarenhet av kontinuerlig användning av FDG som stöd för dess väletablerade användning.

Kvaliteten på de data som använts för bedömning av effektiviteten har granskats (seriernas homogenitet under givna betingelser enligt bestämda inklusionskriterier, bildtagning enligt ett godkänt protokoll för FDG och för det jämförande läkemedlet i jämförande studier samt beskrivning av det faktiska förhållandet (”standard of truth”) för alla utvärderingsbara patienter, med undantag för en studie som enbart handlade om påverkan på behandlingen) och befanns vara i enlighet med punkter att beakta vid utvärdering av diagnostiska medel (CPMP/EWP/1119/98). Kvaliteten på de studier som

valts ut för analysen, efter det att åtskilliga andra förkastats, har bekräftats för olika betingelser i publicerade metaanalyser eller nyligen publicerade kritiska genomgångar.

Vidare har det diagnostiska resultatet fastställts för alla infektions- och inflammationssjukdomar som ansökan gäller och befanns vara minst likvärdigt med det jämförande läkemedlet vid en sammanställning av studierna om samma sjukdom. Den totala inverkan på patientbehandlingen har rapporterats hög för hela indikationen och för varje enskild sjukdom. Denna inverkan omnämndes indirekt för två betingelser.

CHMP enades om att den kliniska effekten (diagnostiskt resultat och inverkan på diagnostiskt tänkande) för PET/PET-DT med FDG har visats på tillfredsställande sätt.

Det tekniska resultatet – att FDG är överlägset alla jämförande radioaktiva läkemedel har påvisats i artiklar och dessa resultat kan tillämpas under alla de föreslagna betingelserna för dessa indikationer.

Man kom därför fram till följande:

- PET-kamerans inbyggda upplösning är dubbelt så hög jämfört med en gammakamera med en lågenergikollimator som används med teknetium-99m och mer än dubbelt så hög jämfört med en kollimator för medelenergi som används med gallium-67 eller indium-111.
- Patienternas väntetid (1 timme från injektion till bildtagning) är kortast av alla godkända radioaktiva läkemedel inom detta område.
- Övriga olägenheter/risker för patienten är färre än jämfört med gallium-67 (krävande förberedelser för patienten) eller märkta vita blodkroppar där en stor mängd blod måste tappas, vilket innebär en risk för fel när det återinjiceras i patienten.
- Dosimetrin för FDG PET är likvärdig jämfört med produkter som märks med teknetium-99m och mer gynnsam jämfört med radioaktiva läkemedel som gallium-67 eller indium-111.

CHMP medgav därför att det tekniska resultatet och enkla förfarandet med FDG innebär klara fördelar vid denna indikation. Det är dock viktigt att detta inte förväxlas med det diagnostiska resultatet.

När det gäller det diagnostiska resultatet för fludeoxiglukos (^{18}F) hos patienter med nedsatt immunförsvar har sökanden tillhandahållit data från artiklar som visar att FDG PET är effektivt för upptäckt av maligniteter och/eller infektionssjukdomar hos patienter med aids.

När det gäller effekten av ett ökat leukocytantal hos patienter med leukocytsjukdom har det hos patienter med myelom (Mahfouz (2005)) påvisats att "FDG-PET kan användas för diagnostik under betingelser med svår neutropeni, till skillnad från de flesta andra tekniker för nukleär bildteknik". Det är uppenbart att *in vitro*-märkning av cirkulerande vita blodkroppar, vilket krävs för vissa av de jämförande läkemedlen (^{111}In joxin- eller $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO-märkta vita blodkroppar), hämmas av ett lågt antal vita blodkroppar. Detta gäller emellertid inte för FDG som är inriktat på *in vivo*-foci av aktiverade leukocyter. Sökanden hävdar att så vitt man vet (vid denna tidpunkt), finns inga rapporter om att leukocytsjukdomar skulle medföra att de inte kan aktiveras i närheten av målceller.

För patienter med samtidigt intag av vissa andra läkemedel, såsom antibiotika och antiinflammatoriska läkemedel, säger sunda förnuftet att dessa läkemedel under motsvarande angivna betingelser för långvarig eller kronisk sjukdom (feber av okänd orsak, kronisk skelettinfektion, misstanke om infekterad höftprotes, aktiva inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD) ...) inte var effektiva eftersom patienten remitterades till FDG PET. Eftersom dessa sjukdomar kan diagnostiseras på ett korrekt sätt med FDG PET skulle dessa nödvändiga behandlingar förmodligen ha en ringa påverkan på resultatet. Detta har bekräftats 2000 av Meller: "Behandling med antibiotika och immunsuppressiva medel tycktes inte påverka resultatet av FDG-skanning då 66 % av de behandlade patienterna hade ett patologiskt upptag som klargjorde orsaken till febern."

Kortikosteroider har visat sig väsentligt minska eller hämma FDG-upptaget. De flesta rapporter gällde sarkoidos och även vaskulit (Rehák 2006). När det gäller dessa betingelser rapporterade Walter

(2005) en påvisad upptäckt av patologiska stora kärl med 8/9=89 % utan behandling jämfört med 10/21=48 % med kortikosteroider. En av de berörda medlemsstaterna föreslog att ett textstycke om effekten av kortikosteroider på FDG-upptaget i indikationen infektions- och inflammationssjukdomar och att ett tillfälligt avbrott i denna behandling skulle övervägas borde läggas till under avsnitt 4.5 i produktresumén (Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Detta godkändes senare av CHMP.

Det bör noteras att de farmakodynamiska effekterna av dessa läkemedel (t.ex. kortikosteroider) på leukocyter med FDG-upptag är identiska under alla betingelser och att det inte är nödvändigt att påvisa interferens för varje betingelse, även om konsekvenserna för det diagnostiska tänkandet kan skilja sig åt mellan de olika betingelserna.

Det finns inga skäl att förvänta sig en lägre effekt hos barn jämfört med vuxna av en diagnostisk undersökning som kan användas för ett stort antal sjukdomar som förekommer både hos barn och vuxna och där det inte finns någon metabol specificitet för barn. Det bör vidare noteras att FDG sedan länge har varit godkänt för barnlymfom, även om det vid tiden för godkännandet inte fanns mer publicerade data om barn än det för närvarande finns om infektion/inflammation. Det stämmer också att det i produktresumén nämns att en noggrann viktning av indikationen ska ske för all användning för barn. CHMP enades därför om att den nuvarande lydelsen i produktresumén om användning för barn även skulle anpassas till infektion/inflammation (genom att utesluta ordet ”onkologi”).

Sökanden hänvisade även till några specifika studier som utförts på IBD (Lemberg 2005, Löffler 2006) hos sammanlagt 88 patienter, på kronisk granulomatös sjukdom med tarmlesioner hos 5 av 7 patienter (Güngör 2001) samt på andra indikationer hos några barn som inkluderats i en serie (t.ex. 13 barn med feber av okänd orsak). Påverkan på behandlingen var lika uppenbar som hos vuxna (feber av okänd orsak, IBD) och ännu mer slående var detta vid granulomatös sjukdom (Güngör 2001). Det vore olämpligt och i strid med Euratom-direktiven (optimering av strålskydd) att förvägra barn fördelarna med FDG PET vid infektioner och inflammationer (särskilt vid feber av okänd orsak och IBD) eftersom det har konstaterats att andra scintigrafiska metoder (scintigrafi med gallium-67 eller indium-111-märkta vita blodkroppar) ger högre bestrålning och/eller är mer krävande. Det skulle i så fall leda till att behandlingen av barn innebär större olägenheter jämfört med behandling av vuxna.

Trots att det hävdas att den effektiva bestrålningsdosen från ^{99m}Tc -märkta ämnen är liknande den som från FDG kontraindiceras det mest lättanvända ^{99m}Tc -märkta jämförande läkemedlet, immunsintigrafi, för barn på grund av väldokumenterade skäl, nämligen att förekomsten av antikroppar hämmar fortsatt användning. Olägenheterna och riskerna med ^{99m}Tc HMPAO *in vitro*-märkta leukocyter är uppenbara, såsom att en stor mängd blod måste tappas från barn vid *in vitro*-märkning och anafylaxi. Dessutom indiceras inte ^{99m}Tc HMPAO *in vitro*-märkta leukocyter för hela det spektrum som täcks av FDG, eftersom de icke-cirkulerande vita blodkroppar som medverkar i många kroniska infektions- och inflammationssjukdomar inte är märkta, och bakgrunden i benmärgen är hög, vilket försvårar upptäckt av foci i det axiala skelettet.

Som nämnts ovan skulle det strida mot optimeringsprincipen i Euratom-direktivet (som införlivats i den nationella lagstiftningen i alla medlemsstater) att förvägra barn fördelarna med FDG PET för infektions-/inflammationssjukdomar, eftersom det konstaterats att de andra scintigrafiska metoderna ger högre bestrålning för barn (scintigrafi med gallium-67 eller indium-111-märkta vita blodkroppar) eller för personal (*in vitro*-märkning med teknetium-99m HMPAO) utan bättre effekt. Genom att byta ut gallium-67 mot FDG minskas bestrålningen med en faktor 3–5, vilket kan ha stor betydelse för barn med godartade sjukdomar. CHMP enades därför om att barnpopulationen under 18 år skulle tas med i produktresumén. Underrubriken ”Barn och ungdomar under 18 år” i avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt har ändrats och ordet ”onkologi” har tagits bort.

Dosimetritabellen i avsnitt 11 innehåller redan doser beräknade för barn.

Användning av FDG PET-DT finns dokumenterad för alla av de 10 föreslagna indikationerna under ”infektions- och inflammationssjukdomar” med undantag för upptäckt av infektion i höftproteser (vid denna tidpunkt). Under denna betingelse är DT till ringa hjälp på grund av strålningsförstärkande artefakter i närheten av metallproteser. Omvänt är detta ingen kontraindikation eftersom de icke-attenueringskorrigerade PET-bilderna är fria från artefakter.

Doseringen (dvs. den injicerade aktiviteten) som rekommenderas i produktresumémallen, 100-400 MBq med anpassning för barn, stämmer överens med den aktivitet som använts i de rapporterade kliniska studierna om infektion/inflammation, oavsett om utrustningen var PET, CDET eller PET-DT. Det behövs ingen anpassning till den kliniska miljön men däremot (inom ovan nämnda intervall) till patientens kroppsvikt och typ av PET/(DT)-utrustning som används för bilddiagnostiken.

Användning av PET-DT är beroende av PET-klinikens utrustning samt riktlinjer för bilddiagnostik (inklusive ovan nämnda Euratom-direktiv som identifierar motivering för och optimering av bestrålningen) och behöver inte nämnas i produktresumén utom när PET-DT har påvisats ha bättre effekt. Detta har påvisats för några betingelser som gäller onkologi, vilka nämns i produktresumémallen, men gäller för närvarande inte för infektion/inflammation.

Säkerhetsdataben för kombinerad PET/DT-teknik avviker inte från den för PET med undantag för att bestrålningsdosen ökar på grund av tillägget av lågdos-DT, vilket inte ger några påvisbara konsekvenser. Den totala effektiva dosen av FDG PET/DT med en lågdos-DT är lägre jämfört med en kontrastförstärkt DT för samma område.

Eftersom strålskydd är en säkerhetsfråga noterades det att även om alla godkända diagnostiska radioaktiva läkemedel är globalt säkra anses FDG höra till de säkraste med mycket lägre bestrålning jämfört med gallium-67 eller indium-111.

PET/DT är för närvarande den mest avancerade teknik som finns för FDG-upptäckt och det framgår tydligt av den vetenskapliga litteraturen och expertutlåtanden att de tekniska och diagnostiska resultaten inte kan försämrats i jämförelse med enbart PET. Merparten av databen har erhållits från användning av endast PET och gäller därför fortfarande. Man kan förmodligen förutsätta att dessa data representerar det sämsta resultatet som kan förväntas med PET/DT. CHMP inser därför inte behovet av ytterligare information som stöd för användningen av denna teknik för de tio infektions- och inflammationssjukdomarna som ansökan gäller och den föreslagna doseringen för dessa indikationer.

Detta påverkar för närvarande inte produktresumén eftersom det inte har påvisats att någon av förutsättningarna för denna indikation skulle dra fördel av kombinationen PET/DT jämfört med enbart PET.

I det stora flertalet av de publicerade studierna om FDG inom onkologi har fall med infektion/inflammation rapporterats som en källa till falskt positiva fall, dvs. dessa FDG-foci motsvarade inte malign vävnad. Detta finns redan omnämnt i produktresumémallen. Det är tydligt att FDG kan upptäcka infektion/inflammation som bifynd hos patienter som remitterats för cancer. När det gäller myelom (vilket nu anses höra under lymfom) och som indikerar FDG som sådant, har FDG avsiktligt använts för att upptäcka infektioner innan behandling med kemoterapi inleds, med tanke på att immunförsvaret försvagas och antalet vita blodkroppar minskar.

Mahfouz (2005) utförde 2 631 FDG-PET-undersökningar av 1 110 patienter med multipelt myelom för stadieindelning av cancer och/eller diagnos av misstänkt infektion. Patientjournalerna för 248 patienter med multipelt myelom vars FDG-PET visade ett ökat extramedullärt upptag av radioaktiva spårämnen och/eller ben- och ledlesioner (atypiska för multipelt myelom) granskades för att identifiera fall associerade med infektion. Ett perfekt positivt prediktivt värde (ppv) och en väsentlig påverkan på behandlingen rapporterades.

Trots att det positiva prediktiva värdet var fördelaktigt, och påverkan på behandlingen påvisades, nåddes under tidigare diskussioner enighet mellan referensmedlemsstaten, de berörda medlemsstaterna och sökanden, i enlighet med punkterna att beakta, att denna viktiga information skulle stå kvar under avsnitt 4.4 i produktresumén eftersom den kunde vara till hjälp vid förskrivning och tolkning av FDG PET för denna indikation. Även CHMP enades om detta förfarande.

Således är nytta/risk-förhållandet klart bättre för FDG än för något av de andra godkända radioaktiva läkemedlen för indikationen "Infektions- och inflammationssjukdomar" som ansökan gäller.

SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

CHMP anser sammanfattningsvis att nytta/risk-profilen är gynnsam för Gluscan (FDG) för indikationen ”infektions- eller inflammationssjukdomar” som diskuterats ovan.

CHMP förordar beviljande av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i de slutliga versioner som utarbetades i samordningsgruppen och som anges i bilaga III för GLUSCAN 500 med synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

- De belägg för infektions- och inflammationssjukdomar som har granskats i utvärderingen av dokumentationen om den väletablerade användningen utgörs av ett omsorgsfullt urval studier enligt kriterierna i punkter att beakta vid utvärdering av diagnostiska medel (CPMP/EWP/1119/98) och är avgränsade till de bäst dokumenterade kliniska miljöerna.
- En stor påverkan på patientbehandlingen har rapporterats för hela indikationen och för de enskilda infektions- eller inflammationssjukdomarna.
- Det tekniska resultatet finns dokumenterat i artiklar och är tillämpligt på alla föreslagna infektions- eller inflammationssjukdomar.
- Tillfredsställande hänsyn har tagits till situationer med patienter med nedsatt immunförsvar, leukocytsjukdomar eller med samtidigt intag av vissa läkemedel som påverkar viabiliteten och/eller funktionen hos leukocyterna (såsom antibiotika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel osv.).
- Användningen av Gluscan kan rekommenderas även för barn för indikationen infektions- och inflammationssjukdomar.
- PET-DT är för närvarande den mest avancerade teknik som finns för FDG-upptäckt och visar inte något försämrat tekniskt och diagnostiskt resultat jämfört med enbart PET.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Gällande produktresumé, märkning och bipackssedel är de slutliga versioner som utarbetats under samordningsgruppens förfarande