

Страна членка на ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	Име (свободно избрано)	Количество на активното вещество	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Австрия		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP 0,5 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Финландия		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Франция		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA 0,5 mg Trousse pour préparation radiopharmaceutique	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Германия	ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany		NANOTOP	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Италия		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Норвегия		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Португалия		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение

Страна членка на ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	Име (свободно избрано)	Количество на активното вещество	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Испания		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Швеция		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NanoHSA	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Подкожно приложение
Великобритания		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Кит за радиофармацевтичен препарат	Subcutaneous use

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Nanotor и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Nanotor представлява кит с диагностичен радиофармацевтик, съдържащ денатуриран човешки серумен албумин (ЧСА), който след радиоизотопно маркиране с разтвор на натриев пертехнетат (^{99m}Tc) се превръща в технеций (^{99m}Tc) наноколоид.

Технеций (^{99m}Tc) наноколоид се използва за характеризиране на свойствата на лимфната система и по-специално – за откриване на сентинелен лимфен възел (SLN) при рак на гърдата и злокачествен меланом.

Ефикасността на Tc-99m албумин колоид е свързана със способността да се идентифицира първият дрениращ SLN. След приложението на Tc-99m албумин колоид, преминаването на маркера през лимфната система се регистрира чрез изображение.

Заявлението за разрешаване за употреба по процедура по взаимно признаване (МАЗ) за Nanotor 0,5 mg, кит за подготовка/лиофилизат за инжекционна суспензия на радиофармацевтик, е подадено въз основа на разрешението за употреба, издадено от Германия на 8 декември 2011 г. Правното основание за подаденото заявление за разрешаване за употреба (МАЗ) е член 10а „добре установена употреба“, позовавайки се на подходящи данни от научната литература на друг подобен продукт, Nanocoll.

Основните опасения, повдигнати от държавите членки Швеция и Франция по време на процедурата по взаимно признаване (MRP), като вземат предвид променливостта на партидите, са, че от гледна точка на качеството не е възможно да се направи заключение за съпоставимостта между Nanotor и Nanocoll. По време на последвалата процедура по сезиране на CMDh не е постигнат консенсус, тъй като Швеция поддържа своето възражение, че значението на променливостта на партидите за разпределението и усвояването на Nanotor в лимфните възли, както и неговите клинични последици не са били адекватно разрешени, като дори малка разлика в ефикасността може да представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве. Следователно CMDh отнася въпроса до CHMP чрез процедурата по сезиране съгласно член 29, параграф 4.

Поради различните становища при интерпретацията на данните, свързани с разпределението на частиците по размер в рамките на определените граници, които имат отношение към ефикасността, това сезиране е започнато, за да се оцени значението на променливостта в отделните партии по отношение на разпределението и усвояването на Nanotor в лимфните възли и да се прецени дали това би могло да окаже влияние върху ефикасността. Тъй като справките, включени в това подаване, са проучвания, проведени с Nanocoll, ПРУ представя аргументи, че тези данни са свързани с Nanotor.

Доказано е, че количественият и качественият състав на медицинския продукт Nanotor е еднакъв в сравнение с продукта за сравнение Nanocoll.

Установени са горните граници на размера на частиците за използваните в Европа процедури за откриване на SLN и е доказано, че критерият за приемане на най-малко 95% от частиците с диаметър $\leq 80\text{ nm}$ се спазва от всички партии на Nanotor. По време на разработване на лекарството, ПРУ разглежда разпределението на размерите под 80 nm и създава „групи на частиците по размер“. Използват се филтри с размер на порите 15 nm, 30 nm, 50 nm и 80 nm. Диапазонът на частиците на Nanotor съответства на този на Nanocoll.

В отговор на възражението, че има разлика в колебанието на данните между Nanotor и Nanocoll, ПРУ предоставя данни, за да покаже, че наблюдаваните колебания са сравними и че груповото разпределение по размера на частиците между Nanotor и Nanocoll е сравнимо. ПРУ твърди, че колебанията сами по себе си не са клинично значими и затова е малко вероятно различията между тези колебания да представляват риск за общественото здраве.

В допълнение, ПРУ предоставя данни за партии на Nanocoll и Nanotor, които са анализирани на четири дни (шест партии) и в същия ден. Данните, предоставени от ПРУ, подкрепят идеята, че променливостта може да намалее, когато партидите се анализират на по-кратък период от време. CHMP счита тези допълнителни подкрепящи данни за приемливи, за да се докаже, че разпределението на частиците по размер за проучваните диапазони на размерите, както и променливостта на партидите е в същия диапазон както за Nanocoll – продуктът, посочен в подадената литература.

Както е споменато по-горе, ефикасността на Tc-99m албумин колоид е свързана със способността да се идентифицира първият дрениращ SLN. След приложението на Tc-99m албумин колоид, преминаването на маркера през лимфната система се регистрира чрез изображение. Ако подкожно инжектираните частици са твърде малки, те „изтичат“ през лимфната система твърде бързо и изчезват преди да могат да се приложат техники за визуализация. От друга страна, ако частиците са твърде големи, в повечето случаи те ще останат „уловени“ в мястото на инжектиране и е необходимо твърде много време за преминаване през лимфните възли, което не е практично. Въз основа на това за откриване на SLN е установен оптимален диапазон на размера на частиците.

ПРУ е обсъдил диапазони на размера на частиците и неговото отражение върху клиничната практика като цяло с позоваване на клиничните насоки. В Европейската основна кратка характеристика на продукта (КХП) са дефинирани съответните характеристики на качеството, включително горни граници на размера на частиците за Tc-99m албумин микроколоид (nm), в съответните европейски и национални насоки за лечение^{1,2,3} и в кратката характеристика на продукта на одобрените продукти (напр. Nanocoll) и са били цитирани от ПРУ. Освен това клиничните експерти на ПРУ твърдят, че всяка променливост в размера на частиците в рамките на определения диапазон на Nanotor (≤ 80 nm на най-малко 95% от частиците) не е от значение за крайния изход.

Наноколоидът HSA притежава предимството да бъде изграден от частици, които са по-малки в сравнение с тези на други колоидни средства за откриване на SLN. В това отношение диапазонът на размера на частиците е параметърът от решаващо значение, който характеризира конкретното съединение, тъй като колоидите с малки размери позволяват идентифициране на по-голям брой сентинелни лимфни възли с висока статистическа значимост.⁴ Досега не са провеждани проучвания, изследващи клиничните ефекти на вариабилност, срещащи се в рамките на диапазона на размера на частиците на HSA наноколоида (от 0 до 80 nm).

Като взема предвид размера на частиците и обсъдените по-горе диапазони на размера на частиците, CHMP е на мнение, че Nanotor е сравним с Nanocoll – продуктът, посочен в предоставената литература, и че по тази причина не се очаква влияние върху клиничната ефикасност.

¹ Buscombe et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007) 34:2154.

² Chakera et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:1713.

³ Giammarile et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) Oct 2.

⁴ Leidenius MH, et al. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. Nucl Med Commun 2004;25(3):233-238.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда нотификацията за сезирането, започнато от Германия съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът преразглежда библиографските данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, за справяне с потенциалния сериозен риск за общественото здраве по отношение на влиянието на наблюдаваната променливост на партидите върху ефикасността на Nanotor в сравнение с Nanocoll, който е продуктът, посочен в представената литература.
- Комитетът е на мнение, че по-нататъшният анализ на подкрепящите данни от допълнителни партии на Nanotor и Nanocoll са показали в приемлива степен, че разпределението на частиците по размер за проучваните диапазони на размера, както и променливостта на партидите за Nanotor е в същия диапазон, както за Nanocoll.
- Поради това Комитетът заключава, че ПРУ е доказал по удовлетворителен начин, че Nanotor е сравним с Nanocoll и поради това не се очаква влияние върху клиничната ефикасност.

CHMP препоръчва издаване на разрешението за употреба, за което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават съгласно окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в приложение III на настоящото становище за Nanotor и свързани с него имена (вж. приложение I).