

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Nanotop a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Nanotop je diagnostická souprava radiofarmaka obsahující denaturovaný lidský sérový albumin (HSA), ze kterého po radioaktivním značení roztokem technecianu sodného (^{99m}Tc) vzniká nanokoloidní technecium (^{99m}Tc).

Nanokoloidní technecium (^{99m}Tc) se používá k charakterizaci vlastností lymfatického systému a zejména k detekci sentinelové lymfatické uzliny (SLU) u karcinomu prsu a maligního melanomu.

Pomocí koloidního albuminu značeného Tc-99m je možné identifikovat první drénující SLU. Po podání koloidního albuminu značeného Tc-99m je zobrazovací metodou zaznamenán průchod značené látky lymfatickým systémem.

Žádost o registraci postupem vzájemného uznávání pro přípravek Nanotop 0,5 mg, kit pro radiofarmakum / lyofilizát pro injekční suspenzi byla předložena na základě rozhodnutí o registraci uděleného dne 8. prosince 2011 Německem. Právním základem předložené žádosti o registraci byl článek 10a: „dobře zavedené léčebné použití“, založený na příslušných vědeckých údajích z literatury týkajících se dalšího podobného přípravku zvaného Nanocoll.

Během postupu vzájemného uznávání vyjádřily členské státy Švédsko a Francie větší znepokojení v tom smyslu, že vzhledem k variabilitě šarží není možné z pohledu kvality učinit závěr ohledně srovnatelnosti přípravků Nanotop a Nanocoll. Během postupu přezkoumání skupinou CMDh, který následoval, nebylo možné dosáhnout shody, protože Švédsko i nadále trvalo na námitce, že význam variability šarží pro distribuci a vychytávání přípravku Nanotop v lymfatických uzlinách i klinické implikace nebyl adekvátně zohledněn, jelikož dokonce i malý rozdíl v účinnosti může představovat potenciálně závažné riziko pro veřejné zdraví. Skupina CMDh proto postupem podle čl. 29 odst. 4 postoupila záležitost výboru CHMP k přezkoumání.

Vzhledem k rozdílným pohledům na interpretaci údajů souvisejících s distribucí velikosti částic v definovaných mezích významných z hlediska účinnosti byl zahájen tento postup přezkoumání s účelem zhodnocení významu variability mezi jednotlivými šaržemi z hlediska distribuce a vychytávání přípravku Nanotop v lymfatických uzlinách a posouzení, zda může docházet k ovlivnění účinnosti. Protože studie předložené v rámci referencí byly provedeny s přípravkem Nanocoll, držitel rozhodnutí o registraci poskytl argumenty v tom smyslu, že tyto údaje platí i pro přípravek Nanotop.

Bylo prokázáno, že kvalitativní i kvantitativní složení léčivého přípravku Nanotop je stejné jako u srovnávacího přípravku Nanocoll.

Byla stanovena horní hranice velikosti částic pro postupy detekce SLU používané v Evropě a bylo prokázáno, že všechny šarže přípravku Nanotop splňují kritérium přijatelnosti minimálně 95 % částic s průměrem ≤ 80 nm. Během vývoje se držitel rozhodnutí o registraci zaměřil na distribuci velikosti částic pod 80 nm a vytvořil „skupiny částic podle velikosti“. Byly použity filtry s velikostí filtrovacích pórů 15 nm, 30 nm, 50 nm a 80 nm. Rozsah částic u přípravku Nanotop odpovídá rozsahu u přípravku Nanocoll.

V rámci reakce na námitku, že mezi přípravky Nanotop a Nanocoll existují rozdíly ve fluktuaci údajů, poskytl držitel rozhodnutí o registraci údaje prokazující, že pozorované fluktuace jsou srovnatelné a že distribuce skupin částic podle velikosti je mezi přípravky Nanotop a Nanocoll srovnatelná. Držitel rozhodnutí o registraci namítl, že samotné fluktuace nejsou klinicky významné a že rozdíly v rámci těchto fluktuací proto pravděpodobně nepředstavují nebezpečí pro veřejné zdraví.

Držitel rozhodnutí o registraci dále poskytl údaje o šaržích přípravků Nanocoll a Nanotop, které byly analyzovány po dobu čtyř dní (šest šarží) a v tentýž den. Údaje, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci, podporují názor, že variabilita se může snižovat, jestliže jsou šarže analyzovány během krátkého časového období. Výbor CHMP je toho názoru, že tyto další podpůrné údaje přijatelně prokazují, že distribuce velikosti částic ve studovaných rozmezích velikosti i variabilita mezi šaržemi jsou ve stejném rozmezí jako u přípravku Nanocoll, na který odkazuje předložená literatura.

Jak bylo zmíněno výše, pomocí koloidního albuminu značeného Tc-99m je možné identifikovat první drénující SLU. Po podání koloidního albuminu značeného Tc-99m je zobrazovací metodou zaznamenán průchod značené látky lymfatickým systémem. Jestliže jsou částice podané podkožní injekcí příliš malé, „proběhnou“ lymfatickým systémem příliš rychle a zmizí dříve, než je možné použít zobrazovací techniku. Na druhé straně, jsou-li částice příliš velké, zůstanou většinou zachyceny v místě injekce a přechod do lymfatických uzlin jim trvá příliš dlouho, což není praktické. Na základě toho bylo pro detekci SLU stanoveno optimální rozmezí velikosti částic.

Držitel rozhodnutí o registraci se vyjádřil k rozmezí velikosti částic a obecně k jejich významu pro klinickou praxi, s odkazy na klinické pokyny. Významné charakteristiky kvality včetně horní hranice velikosti částic jsou definovány v Evropském základním souhrnu údajů o přípravku pro mikrokoloidní albumin značený Tc-99m (nm), v odpovídajících evropských i národních léčebných pokynech^{1, 2, 3} a v souhrnech údajů o přípravku schválených přípravků (např. Nanocoll) a držitel rozhodnutí o registraci tyto údaje uvádí. Klinický odborník držitele rozhodnutí o registraci dále uvádí, že jakákoli variabilita velikosti částic ve specifikovaném rozmezí přípravku Nanotop (≤ 80 nm u minimálně 95 % částic) není pro klinický výsledek významná.

Nanokoloidní HSA je výhradně tvořen menšími částicemi než jiné koloidní přípravky pro detekci SLU. *Rozmezí velikosti částic* je v tomto ohledu klíčový parametr, který charakterizuje konkrétní sloučeninu, protože koloidní přípravky s malou velikostí částic umožňují identifikaci většího počtu sentinelových lymfatických uzlin s vysokou statistickou významností⁴. Dosud nebyly provedeny studie zkoumající klinické účinky variability vyskytující se v rámci rozmezí velikosti částic u nanokoloidního HSA (0 až 80 nm).

Vzhledem k velikosti částic a rozmezí velikosti částic diskutovanému výše je výbor CHMP toho názoru, že přípravek Nanotop je srovnatelný s přípravkem Nanocoll uváděným v předložené literatuře a že se tudíž neočekává vliv na klinickou účinnost.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o přezkoumání zahájeném Německem podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal bibliografické údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci za účelem zohlednění potenciálně závažného rizika pro veřejné zdraví s ohledem na vliv pozorované

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

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

³ Giammarile a kol. 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 a kol. 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.