

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Nanotop og relaterede navne (se bilag I)

Nanotop er et radiofarmaceutisk diagnostisk præparationssæt, der indeholder denatureret humant serumalbumin (HSA), som efter radioaktiv mærkning med en opløsning af natriumpertechnetat (^{99m}Tc) danner et technetium- (^{99m}Tc -) nanokolloid.

Technetium- (^{99m}Tc -) nanokolloid anvendes til karakterisering af lymfesystemets egenskaber, navnlig til detektion af "skildvagtlymfeknuder" (sentinel lymph nodes) ved brystcancer og malignt melanom.

Virkningen af et Tc-99m-albuminkolloid består i dets evne til at identificere den første drænende sentinel lymph node. Efter administration af Tc-99m-albuminkolloid registreres sporstoffets passage af lymfesystemet ved billeddannelse.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse efter den gensidige anerkendelsesprocedure for Nanotop, radiofarmaceutisk præparationssæt / lyofilisat til injektionsvæske, suspension, 0,5 mg, blev indgivet på grundlag af den markedsføringstilladelse, der var udstedt af Tyskland den 8. december 2011. Det retlige grundlag for ansøgningen om markedsføringstilladelse var artikel 10, litra a), "almindelig anerkendt anvendelse", baseret på en udførlig videnskabelig bibliografi for et andet produkt, Nanocoll.

Under den gensidige anerkendelsesprocedure blev der af medlemsstaterne Sverige og Frankrig rejst væsentlig betænkelighed ved, at det i betragtning af batchvariabiliteten ikke var muligt at drage kvalitetsmæssige konklusioner om sammenligneligheden af Nanotop og Nanocoll. Under den efterfølgende indbringelsesprocedure for CMDh kunne der ikke opnås enighed, da Sverige fastholdt sin indvending om, at der ikke var taget tilstrækkeligt hensyn til batchvariabilitetens betydning for fordelingen og optagelsen af Nanotop i lymfeknuder og de kliniske implikationer heraf, idet selv en lille forskel i virkning kunne udgøre en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. CMDh indbragte derfor sagen for CHMP ved en artikel 29, stk. 4-indbringelsesprocedure.

På grund af meningsforskelle i fortolkningen af dataene om partikelstørrelsesfordeling inden for de fastlagte grænser med relevans for virkningen blev denne indbringelse udløst med henblik på at vurdere batch-til-batch variabilitetens betydning for fordeling og optagelse af Nanotop i lymfeknuder, og hvorvidt dette kunne have betydning for virkningen. Da litteraturhenvisningerne i ansøgningen var undersøgelser udført med Nanocoll, argumenterede indehaveren af markedsføringstilladelsen for, at disse data er relevante for Nanotop.

Den kvalitative og kvantitative sammensætning af lægemidlet Nanotop blev påvist at være den samme som af sammenligningsproduktet Nanocoll.

De i Europa anvendte øvre partikelstørrelsesgrænser til detektion af sentinel lymph nodes er fastlagt, og acceptkriteriet om, at mindst 95 % af partiklerne har en diameter ≤ 80 nm, blev påvist at være opfyldt af alle batcher af Nanotop. I udviklingsfasen undersøgte indehaveren af markedsføringstilladelsen størrelsesfordelingen under 80 nm og fastlagde "partikelstørrelsesgrupper". Der blev anvendt filtre med porestørrelse 15 nm, 30 nm, 50 nm og 80 nm. Partikelstørrelsesområdet af Nanotop svarer til Nanocoll.

Som svar på indvendingen om, at der er forskel i datafluktuation mellem Nanotop og Nanocoll, har indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagt data til påvisning af, at de observerede fluktuationer er sammenlignelige, og at partikelstørrelsesgruffordelingen er sammenlignelig mellem Nanotop og Nanocoll. Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at fluktuationerne i sig selv ikke er

klinisk relevante, og at forskelle mellem sådanne fluktuationer derfor ikke forventes at medføre risiko for den offentlige sundhed.

Desuden har indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagt data om batcher af Nanocoll og Nanotop, der var analyseret i løbet af 4 dage (6 batcher) og på samme dag. De af markedsføringstilladelsesindehaveren fremlagte data støtter opfattelsen af, at variabiliteten kan aftage, når batcherne analyseres i løbet af en kortere tidsperiode. Disse supplerende støttende data fandt CHMP kunne godtages til påvisning af, at partikelstørrelsesfordelingen for de undersøgte størrelsesområder samt batchvariabiliteten er i samme område som for Nanocoll, der er det produkt, der er omhandlet i den forelagte litteratur.

Som nævnt består virkningen af et Tc-99m-albuminkolloid i dets evne til at identificere den første drænende sentinel lymph node. Efter administration af Tc-99m-albuminkolloid registreres sporstoffets passage af lymfesystemet ved hjælp af billeddannelse. Hvis de subkutant injicerede partikler er for små, gennemløber de lymfesystemet for hurtigt og forsvinder, før der kan anvendes i billeddannelsesteknik. Hvis partiklerne på den anden side er for store, vil de for størstedelen forblive opfanget på injektionsstedet og behøver for lang tid til at gå over i lymfeknuderne, hvilket ikke er praktisk. På dette grundlag er der fastlagt en optimal partikelstørrelsesfordeling til detektion af sentinel lymph nodes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemgået partikelstørrelsesområder og deres generelle betydning i klinisk praksis med henvisning til kliniske retningslinjer. De relevante kvalitetsegenskaber, herunder øvre partikelstørrelsesgrænser, er fastlagt i det europæiske kerneproduktresumé for Tc-99m albumin-mikrokolloid (nm), i de relevante europæiske og nationale behandlingsretningslinjer ^{1,2,3} og i produktresuméet for de godkendte produkter (f.eks. Nanocoll) og er blevet citeret af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Desuden erklærer markedsføringstilladelsesindehaverens kliniske ekspert, at en eventuel variabilitet i partikelstørrelse inden for det specificerede område af Nanotop (≤ 80 nm for mindst 95 % af partiklerne) ikke er relevant for det kliniske udfald.

HSA-nanokolloidet har den fordel at bestå af partikler, der er mindre end andre kolloidale midler til detektion af sentinel lymph nodes. *Partikelstørrelsesfordelingen* er i denne henseende den afgørende parameter til karakterisering af det pågældende stof, da små kolloider giver mulighed for identifikation af et større antal sentinel lymph nodes med høj statistisk signifikans⁴. Der er hidtil ikke udført undersøgelser af de kliniske virkninger af variabilitet i partikelstørrelsesfordelingen af HSA-nanokolloid (på 0 til 80 nm).

I betragtning af ovenstående drøftelse af partikelstørrelse og partikelstørrelsesområder var CHMP af den opfattelse, at Nanotop er sammenligneligt med Nanocoll – det produkt, der er omhandlet i den forelagte litteratur – og at der derfor ikke forventes indflydelse på den kliniske virkning.

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.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede meddelelsen om den indbringelse, der var indledt af Tyskland i medfør af artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget gennemgik de bibliografiske data, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed som følge af den iagttagne batchvariabilitets betydning for virkningen og sikkerheden af Nanotop i forhold til Nanocoll, som er det produkt, der er omhandlet i den forelagte litteratur,
- udvalget var af den opfattelse, at yderligere analyse af de støttende data fra supplerende batcher af Nanotop og Nanocoll tilfredsstillende har godtgjort, at partikelstørrelsesfordelingen for de undersøgte størrelsesområder og batchvariabiliteten for Nanotop er i samme område som for Nanocoll,
- udvalget konkluderede derfor, at indehaveren af markedsføringstilladelsen tilfredsstillende har godtgjort, at Nanotop er sammenligneligt med Nanocoll, og at der derfor ikke forventes nogen indflydelse på den kliniske virkning,

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede svarende til endelige version, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III til denne udtalelse for Nanotop og relaterede navne (se bilag I).