

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das befürwortende Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nanotop und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Nanotop ist ein Kit für die Radiodiagnostik und enthält denaturiertes humanes Serumalbumin (HSA), das nach radioaktiver Markierung mit Natriumpertechnat (^{99m}Tc) in Lösung ein Technetium (^{99m}Tc)-Nanokolloid ergibt.

Technetium (^{99m}Tc)-Nanokolloid wird zur Charakterisierung der Eigenschaften des lymphatischen Systems und insbesondere zur Detektion von Wächterlymphknoten (SLN) bei Brustkrebs und malignem Melanom verwendet.

Mithilfe des Tc-99m-Albuminkolloids kann der erste im Lymphabflussgebiet eines Tumors liegende SLN identifiziert werden. Nach Verabreichung des Tc-99m-Albuminkolloids wird die Verteilung des Markierungsstoffs im Lymphsystem durch Bildgebung erfasst.

Der Antrag auf Zulassung über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von Nanotop 0,5 mg, Kit für die Zubereitung eines radioaktiven Arzneimittels/Lyophilisat für die Zubereitung einer Injektionssuspension, wurde auf der Grundlage der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht, die am 8. Dezember 2011 von Deutschland erteilt wurde. Die rechtliche Basis für den eingereichten Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen bildete die „allgemeine medizinische Verwendung“ des Arzneimittels gemäß Artikel 10a, gestützt auf entsprechende Daten aus der Fachliteratur zu einem ähnlichen Produkt, Nanocoll.

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) wurden von den Mitgliedstaaten Schweden und Frankreich größere Bedenken erhoben, dass es angesichts der Chargenvariabilität nicht möglich sei, Rückschlüsse über die Vergleichbarkeit zwischen Nanotop und Nanocoll im Hinblick auf die Qualität zu ziehen. Während des anschließenden Befassungsverfahrens durch die CMDh konnte kein Konsens erzielt werden. Schweden erhielt seinen Einwand aufrecht, dass die Bedeutung der Chargenvariabilität für die Verteilung und die Aufnahme von Nanotop in Lymphknoten sowie für die klinischen Auswirkungen nicht ausreichend berücksichtigt worden war, da auch ein kleiner Unterschied in der Wirksamkeit eine möglicherweise schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte. Daher verwies die CMDh die Angelegenheit im Rahmen eines Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 an den CHMP.

Diese Befassung wurde eingeleitet, da unterschiedliche Ansichten über die Interpretation der Daten zur Partikelgrößenverteilung innerhalb der für die Wirkung relevanten Grenzen bestanden. Es sollte beurteilt werden, ob die Variabilität von Charge zu Charge für die Verteilung und die Aufnahme von Nanotop in Lymphknoten von Bedeutung ist und ob dies einen Einfluss auf die Wirkung haben könnte. Da die in diesem Antrag angeführten Literaturverweise sich auf Studien mit Nanocoll bezogen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Argumente dafür vor, dass diese Daten für Nanotop relevant sind.

Es wurde gezeigt, dass die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Arzneimittels Nanotop mit der des Vergleichsarzneimittels Nanocoll vergleichbar ist.

Die Obergrenze der bei SLN-Detektionsverfahren verwendeten Partikelgröße ist innerhalb von Europa festgelegt, und das Akzeptanzkriterium, dass mindestens 95 % der Teilchen einen Durchmesser ≤ 80 nm haben müssen, wird, wie gezeigt wurde, von allen Chargen von Nanotop erfüllt. Bei der Entwicklung untersuchte der MAH die Größenverteilung unterhalb von 80 nm und erstellte „Partikelgrößengruppen“. Es wurden Filter mit 15 nm, 30 nm, 50 nm und 80 nm Filterporengröße verwendet. Der Partikelgrößenbereich von Nanotop entspricht dem von Nanocoll.

Als Reaktion auf den Einwand, dass es in den Daten zu Nanotop bzw. Nanocoll einen Unterschied hinsichtlich der Schwankungsbreite gibt, hat der MAH Daten zur Verfügung gestellt, die zeigen sollten, dass die beobachteten Schwankungen sowie die Partikelgrößenverteilungen von Nanotop und Nanocoll vergleichbar sind. Der MAH argumentierte, dass die Schwankungen *per se* klinisch nicht relevant sind und daher Unterschiede bei diesen Schwankungen kein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen dürften.

Des Weiteren hat der MAH Daten über Chargen von Nanocoll und Nanotop vorgelegt, die an vier Tagen (sechs Chargen) sowie am gleichen Tag analysiert wurden. Diese vom MAH vorgelegten Daten stützen die Auffassung, dass die Variabilität abnehmen kann, wenn Chargen innerhalb eines kürzeren Zeitraums analysiert werden. Der CHMP betrachtete diese zusätzlichen unterstützenden Daten als ausreichenden Nachweis dafür, dass die Partikelgrößenverteilung in den untersuchten Größenbereichen sowie die Chargenvariabilität in der gleichen Größenordnung liegen wie für Nanocoll, das Arzneimittel, auf das in der vorgelegten Literatur Bezug genommen wird.

Wie bereits erwähnt, kann mithilfe des Tc-99m-Albuminkolloids der erste im Lymphabflussgebiet eines Tumors liegende SLN identifiziert werden. Nach Verabreichung des Tc-99m-Albuminkolloids wird die Verteilung des Markierungsstoffs im Lymphsystem durch Bildgebung erfasst. Wenn die subkutan injizierten Partikel zu klein sind, „durchlaufen“ sie das Lymphsystem zu schnell und gehen verloren, bevor bildgebende Verfahren angewendet werden können. Auf der anderen Seite werden die Teilchen, wenn sie zu groß sind, zum überwiegenden Teil an der Injektionsstelle zurückgehalten und benötigen zu viel Zeit, um in die Lymphknoten zu gelangen, was ungünstig für die Praxis ist. Vor diesem Hintergrund wurde eine für die SLN-Detektion optimale Partikelgröße festgelegt.

Der MAH hat die Partikelgrößenbereiche und deren Auswirkungen auf die klinische Praxis im Allgemeinen mit Bezug auf die klinischen Leitlinien erörtert. Die relevanten Qualitätsmerkmale einschließlich der Obergrenze für die Partikelgröße sind im europäischen Kerntext der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Tc-99m-Albuminmikrokolloid (nm), in den einschlägigen europäischen und nationalen Behandlungsrichtlinien^{1,2,3} und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die zugelassenen Arzneimittel (z. B. Nanocoll) definiert und wurden vom MAH zitiert. Darüber hinaus führte der klinische Sachverständige des MAH aus, dass eine Variabilität der Partikelgröße in dem für Nanotop angegebenen Bereich (≤ 80 nm bei mindestens 95 % der Partikel) für das klinische Ergebnis nicht relevant ist.

Das HSA-Nanokolloid darf aus kleineren Teilchen hergestellt werden als andere kolloidale Präparate für die SLN-Detektion. Der *Partikelgrößenbereich* ist in diesem Zusammenhang der entscheidende Parameter zur Charakterisierung der jeweiligen Verbindung, da Kolloide aus kleinen Partikeln die Identifizierung einer größeren Anzahl von Wächterlymphknoten mit hoher statistischer Signifikanz erlauben⁴. Bisher wurden keine Studien zur Untersuchung der klinischen Effekte von Schwankungen innerhalb des Partikelgrößenbereichs von HSA-Nanokolloid (von 0 bis 80 nm) durchgeführt.

In Anbetracht der Partikelgröße und der Partikelgrößenbereiche, die vorstehend erörtert wurden, war der CHMP der Ansicht, dass Nanotop mit Nanocoll, dem Arzneimittel, auf das in der vorgelegten Literatur Bezug genommen wird, vergleichbar ist und dass deshalb keine Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit zu erwarten sind.

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.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die von Deutschland eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss prüfte die Literaturdaten, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Beurteilung der möglicherweise schwerwiegenden Risiken vorgelegt hat, welche sich infolge der Auswirkungen der beobachteten Chargenvariabilität auf die Wirkung von Nanotop im Vergleich zu Nanocoll, dem Arzneimittel, auf das in der eingereichten Literatur Bezug genommen wird, für die öffentliche Gesundheit ergeben könnten.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die eingehende Analyse der unterstützenden Daten über weitere Chargen von Nanotop und Nanocoll eine in den untersuchten Größenbereichen akzeptable Partikelgrößenverteilung und eine für Nanotop und Nanocoll im gleichen Bereich liegende Chargenvariabilität belegt hat.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass der MAH die Vergleichbarkeit von Nanotop und Nanocoll zufriedenstellend dargelegt hat und dass daher Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit nicht zu erwarten sind –

empfahl der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wobei die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in der jeweils endgültigen Version beibehalten werden, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III dieses Gutachtens für Nanotop und zugehörige Bezeichnungen aufgeführt ist (siehe Anhang I).