

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι έκδοσης θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Nanotop και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)

Το Nanotop είναι διαγνωστικό ραδιοφαρμακευτικό kit το οποίο περιέχει αποδιαταγμένη αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA) η οποία, μετά τη ραδιοσήμανση με διάλυμα υπερτεχνητικού νατρίου (^{99m}Tc), μετατρέπει σε νανοκολλοειδές τεχνητίο (^{99m}Tc).

Το νανοκολλοειδές τεχνητίο (^{99m}Tc) χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό των ιδιοτήτων του λεμφικού συστήματος και, ειδικότερα, για την ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού (SLN) στις περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και κακοήθους μελανώματος.

Η αποτελεσματικότητα του κολλοειδούς αλβουμίνης με Tc-99m έγκειται στην ικανότητά του να αναγνωρίζει τον πρώτο λεμφαδένα της λεμφικής παροχέτευσης (λεμφαδένας φρουρός). Μόλις χορηγηθεί το κολλοειδές αλβουμίνης με Tc-99m, η διέλευση του ιχνηθέτη μέσω του λεμφικού συστήματος καταγράφεται μέσω απεικόνισης.

Η αίτηση για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης της άδειας κυκλοφορίας για το Nanotop 0,5 mg, kit παρασκευής ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος/ λυοφιλιωμένο υλικό για την παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος, υποβλήθηκε με βάση την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε στη Γερμανία στις 8 Δεκεμβρίου 2011. Η νομική βάση για την υποβληθείσα αίτηση άδειας κυκλοφορίας ήταν το άρθρο 10α περί «καθιερωμένης χρήσης», το οποίο βασίζεται σε κατάλληλα επιστημονικά βιβλιογραφικά δεδομένα ενός άλλου παρόμοιου προϊόντος, του Nanocoll.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, λόγω των σοβαρών ανησυχιών που ήγειραν τα κράτη μέλη Σουηδία και Γαλλία για τη μεταβλητότητα των παρτίδων, δεν ήταν εφικτό από ποιοτικής απόψεως να εξαχθεί ένα σαφές συμπέρασμα σχετικά με τη συγκρισιμότητα μεταξύ του Nanotop και του Nanocoll. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής της CMDh που ακολούθησε, δεν επετεύχθη συναίνεση επειδή η Σουηδία διατήρησε τις ενστάσεις της σχετικά με τη σπουδαιότητα της μεταβλητότητας των παρτίδων στην κατανομή και πρόσληψη του Nanotop από τους λεμφαδένες, καθώς και επειδή οι κλινικές του επιπτώσεις δεν είχαν διευθετηθεί επαρκώς, αφού ακόμη και μια μικρή διαφορά στην αποτελεσματικότητα θα μπορούσε να αποτελέσει δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Κατά συνέπεια, η CMDh παρέπεμψε το ζήτημα στη CHMP μέσω της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 29 παράγραφος 4.

Λόγω των διαφορετικών απόψεων στην ερμηνεία των δεδομένων σχετικά με την κατανομή των μεγεθών των σωματιδίων εντός των καθορισμένων ορίων αποτελεσματικότητας, η παρούσα παραπομπή κινήθηκε για την αξιολόγηση της σημασίας της μεταβλητότητας μεταξύ των παρτίδων ως προς την κατανομή και πρόσληψη του Nanotop από τους λεμφαδένες, καθώς και για το κατά πόσον αυτή η μεταβλητότητα θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα. Καθώς οι παραπομπές που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα αίτηση ήταν μελέτες που διενεργήθηκαν με το Nanocoll, ο ΚΑΚ προέβλεπε το επιχείρημα ότι τα εν λόγω δεδομένα είναι συναφή προς αυτά του Nanotop.

Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος Nanotop αποδείχθηκε ίδια με αυτήν του προϊόντος σύγκρισης, ήτοι του Nanocoll.

Το ανώτατο όριο μεγεθών των σωματιδίων για τις διαδικασίες ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού (SLN) στην Ευρώπη έχει τεκμηριωθεί, το δε κριτήριο αποδοχής (σωματίδια διαμέτρου ≤ 80 nm σε ποσοστό τουλάχιστον 95%) αποδείχθηκε ότι ικανοποιείται σε όλες τις παρτίδες Nanotop. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ο ΚΑΚ εξέτασε την κατανομή των σωματιδίων μεγέθους κάτω των 80 nm και τα ομαδοποίησε με βάση το μέγεθός τους. Χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα πόρων μεγέθους 15 nm, 30 nm, 50 nm και 80 nm. Το εύρος των σωματιδίων του Nanotop αντιστοιχεί σε αυτό του Nanocoll.

Σε απάντηση της ένστασης περί διαφοράς στη διακύμανση των δεδομένων μεταξύ του Nanotop και του Nanocoll, ο KAK υπέβαλε δεδομένα προκειμένου να αποδείξει ότι οι παρατηρούμενες διακυμάνσεις είναι συγκρίσιμες και ότι η κατανομή των ομάδων μεγεθών σωματιδίων είναι συγκρίσιμη μεταξύ του Nanotop και του Nanocoll. Ο KAK ισχυρίστηκε ότι οι διακυμάνσεις καθαυτές δεν είναι κλινικά συναφείς και, ως εκ τούτου, οι διαφορές μεταξύ τέτοιων διακυμάνσεων δεν είναι πιθανό να αποτελέσουν κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Επιπλέον, ο KAK υπέβαλε δεδομένα σχετικά με τις παρτίδες Nanocoll και Nanotop, τα οποία αναλύθηκαν μετά από τέσσερις ημέρες (έξι παρτίδες), καθώς και την ίδια ημέρα. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον KAK υποστηρίζουν ότι η μεταβλητότητα ενδέχεται να μειώνεται όταν οι παρτίδες αναλύονται σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα. Τα εν λόγω πρόσθετα δεδομένα προς στήριξη της κατανομής των μεγεθών σωματιδίων, για το υπό μελέτη εύρος μεγεθών, κρίθηκαν αποδεκτά από τη CHMP, καθώς και το ότι η μεταβλητότητα των παρτίδων είναι αντίστοιχου εύρους με αυτό του Nanocoll, δηλαδή του προϊόντος που αναφέρεται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η αποτελεσματικότητα του κολλοειδούς αλβουμίνης με Tc-99m έγκειται στην ικανότητά του να αναγνωρίζει τον πρώτο λεμφαδένα λεμφικής παροχέτευσης. Μόλις χορηγηθεί το κολλοειδές αλβουμίνης με Tc-99m, η διέλευση του ιχνηθέτη μέσω του λεμφικού συστήματος καταγράφεται μέσω απεικόνισης. Εάν τα υποδόρια ενιόμενα σωματίδια είναι πολύ μικρά, «διαπερνούν» το λεμφικό σύστημα πολύ γρήγορα και εξαφανίζονται προτού προλάβουν να εφαρμοσθούν οι τεχνικές απεικόνισης. Από την άλλη πλευρά, εάν τα σωματίδια είναι πολύ μεγάλα, θα παραμείνουν παγιδευμένα κυρίως στο σημείο της ένεσης και θα χρειαστούν πολύ χρόνο για τη μετάβασή τους στους λεμφαδένες, κάτι που δεν είναι καθόλου πρακτικό. Βάσει των προαναφερθέντων, για την ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού (SLN) καθιερώθηκε ένα βέλτιστο εύρος μεγεθών σωματιδίων.

Λαμβάνοντας υπόψη τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, ο KAK συζήτησε το εύρος μεγεθών των σωματιδίων και τις επιπτώσεις του στην κλινική πρακτική εν γένει. Τα συναφή ποιοτικά χαρακτηριστικά, περιλαμβανομένων των ανώτατων ορίων μεγεθών σωματιδίων, ορίζονται στη βασική ευρωπαϊκή περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα μικροκολλοειδή αλβουμίνης με Tc-99m (nm), στις συναφείς ευρωπαϊκές και εθνικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας^{1,2,3} και στις ΠΧΠ των εγκεκριμένων προϊόντων (π.χ. Nanocoll) που ανέφερε ο KAK. Επιπλέον, οι κλινικοί εμπειρογνώμονες του KAK δηλώνουν ότι οποιαδήποτε μεταβλητότητα στο μέγεθος των σωματιδίων εντός του καθορισμένου εύρους μεγεθών των σωματιδίων του Nanotop (≤ 80 nm για τουλάχιστον 95% των σωματιδίων) δεν κρίνεται συναφής για την κλινική έκβαση.

Το νανοκολλοειδές HSA έχει το πλεονέκτημα ότι παρασκευάζεται από σωματίδια μικρότερα από αυτά άλλων κολλοειδών παραγόντων ανίχνευσης του λεμφαδένα φρουρού (SLN). Το *εύρος μεγεθών των σωματιδίων* αποτελεί από αυτή την άποψη τη βασική παράμετρο χαρακτηρισμού της συγκεκριμένης ένωσης, καθώς τα κολλοειδή μικρού μεγέθους επιτρέπουν την αναγνώριση μεγαλύτερου αριθμού λεμφαδένων φρουρών με υψηλή στατιστική σημασία⁴. Έως τώρα δεν υπάρχουν μελέτες για τη διερεύνηση των κλινικών επιδράσεων της μεταβλητότητας που παρατηρείται εντός του εύρους μεγεθών των σωματιδίων νανοκολλοειδούς (από 0 έως 80 nm).

Λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος των σωματιδίων και το εύρος των μεγεθών των σωματιδίων που συζητήθηκε ανωτέρω, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι το Nanotop είναι συγκρίσιμο με το Nanocoll,

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.

ήτοι με το προϊόν που αναφέρεται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία και, ως εκ τούτου, δεν αναμένεται κανένας αντίκτυπος στην κλινική αποτελεσματικότητα.

Λόγοι έκδοσης θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε η Γερμανία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ
- Η επιτροπή εξέτασε τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τη διευθέτηση των δυνητικών σοβαρών κινδύνων για τη δημόσια υγεία αναφορικά με τον αντίκτυπο της παρατηρηθείσας μεταβλητότητας μεταξύ των παρτίδων στην αποτελεσματικότητα του Nanotor σε σύγκριση με το Nanocoll, ήτοι με το προϊόν το οποίο αναφέρεται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η περαιτέρω ανάλυση των υποστηρικτικών δεδομένων από πρόσθετες παρτίδες του Nanotor και του Nanocoll κατέδειξε επαρκώς ότι η κατανομή των μεγεθών των σωματιδίων για το υπό μελέτη εύρος μεγεθών των σωματιδίων, καθώς και η μεταβλητότητα μεταξύ των παρτίδων του Nanotor, είναι ίδια με αυτήν του Nanocoll.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή απεφάνθη ότι ο ΚΑΚ κατέδειξε δεόντως ότι το Nanotor είναι συγκρίσιμο με το Nanocoll και, συνεπώς, δεν αναμένεται κανένας αντίκτυπος στην κλινική αποτελεσματικότητα,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Nanotor και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα Ι), της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν στις τελικές τους εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρονται στο παράρτημα ΙΙΙ της παρούσας γνώμης.