

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para el dictamen favorable

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Nanotop y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Nanotop es un equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica de uso diagnóstico que contiene albúmina sérica humana (ASH) desnaturalizada que, después de un radiomarcado con solución de pertecnetato sódico (^{99m}Tc), produce tecnecio (^{99m}Tc) nanocoloide.

El tecnecio (^{99m}Tc) nanocoloide se usa para caracterizar las propiedades del sistema linfático y especialmente para detectar los ganglios linfáticos centinelas (GLC) en el cáncer de mama y el melanoma maligno.

La eficacia de un coloide de albúmina marcado con Tc-99m radica en su capacidad de identificar el primer GLC en recibir el drenaje. Una vez se ha administrado el coloide de albúmina marcado con Tc-99m, se registra el tránsito del marcador por el sistema linfático mediante técnicas de imagen.

La solicitud de autorización de comercialización (MMA) por el procedimiento de reconocimiento mutuo presentada para Nanotop 0,5 mg, equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica / liofilizado para suspensión inyectable, se basó en la autorización de comercialización concedida por Alemania el 8 de diciembre de 2011. El fundamento jurídico de la solicitud de la autorización de comercialización (MMA) presentada fue el artículo 10a «uso bien establecido», basado en datos adecuados de la bibliografía científica de otro producto similar, el Nanocoll.

Durante el procedimiento de reconocimiento mutuo (MRP), los Estados miembros Suecia y Francia plantearon reservas importantes ya que consideraban que, debido a la variabilidad de los lotes, no era posible extraer una conclusión en términos de calidad sobre la semejanza entre Nanotop y Nanocoll. Durante el consiguiente procedimiento de arbitraje del CMDh, no fue posible alcanzar un consenso ya que Suecia mantenía su objeción de que no se había resuelto adecuadamente la cuestión sobre la importancia de la variabilidad de los lotes para la distribución y la captación de Nanotop en los ganglios linfáticos, ni tampoco sus implicaciones clínicas, ya que incluso una pequeña diferencia en términos de eficacia podría suponer un riesgo grave para la salud pública. El CMDh por tanto remitió el asunto al CHMP por medio de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29(4).

Debido a las distintas opiniones sobre la interpretación de los datos relativos a la distribución del tamaño de las partículas dentro de los límites definidos relevantes para la eficacia, se inició este procedimiento de arbitraje para evaluar la importancia de la variabilidad de los lotes para la distribución y la captación de Nanotop en los ganglios linfáticos, y sobre la posibilidad de que esta variabilidad afectara a la eficacia. Como las referencias incluidas en esta solicitud eran estudios realizados con Nanocoll, el TAC presentó argumentos a favor de la aplicación de estos datos a Nanotop.

Se demostró que la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento Nanotop era igual que la del producto de comparación Nanocoll.

En Europa existen límites establecidos para el tamaño máximo de las partículas utilizadas en los procedimientos de detección de GLC y se demostró que todos los lotes de Nanotop cumplían el criterio de aceptación de que al menos el 95 % de las partículas tenía un diámetro ≤ 80 nm. Durante el desarrollo, el TAC analizó la distribución de los tamaños inferiores a 80 nm y creó «grupos de tamaño de partícula». Se usaron filtros con un tamaño de poro de 15 nm, 30 nm, 50 nm y 80 nm. Los tamaños de las partículas de Nanotop corresponden a los de Nanocoll.

En respuesta a la objeción de que existen diferencias en la fluctuación de los datos entre Nanotop y Nanocoll, el TAC ha presentado datos que demuestran que las fluctuaciones observadas son comparables y que la distribución en los grupos de tamaño de partícula también es semejante entre Nanotop y Nanocoll. El TAC argumentó que las fluctuaciones por sí mismas no son clínicamente relevantes y que, por tanto, no es probable que las diferencias entre estas fluctuaciones supongan un riesgo para la salud pública.

Además, el TAC ha presentado datos sobre los lotes de Nanocoll y Nanotop que se analizaron en cuatro días distintos (seis lotes) y el mismo día. Los datos presentados por el TAC apoyan la opinión de que la variabilidad puede ser menor cuando los lotes se analizan durante un periodo de tiempo más corto. El CHMP consideró aceptables estos datos adicionales facilitados para demostrar que la distribución del tamaño de partícula para los intervalos de tamaño estudiados así como la variabilidad de los lotes son semejantes a las de Nanocoll, el producto al que se refiere la bibliografía presentada.

Como se ha mencionado anteriormente, la eficacia de un coloide de albúmina marcado con Tc-99m radica en su capacidad de identificar el primer GLC en recibir el drenaje. Una vez que se ha administrado el coloide de albúmina marcado con Tc-99m, se registra el tránsito del marcador por el sistema linfático mediante técnicas de imagen. Si las partículas inyectadas por vía subcutánea son demasiado pequeñas «pasan» por el sistema linfático demasiado rápido y desaparecen antes de poder aplicar las técnicas de diagnóstico por imagen. Por el contrario, si las partículas son demasiado grandes, la mayoría se queda atrapada en el punto de inyección y necesita demasiado tiempo para llegar a los ganglios linfáticos, lo que no resulta práctico. Basándose en estos principios, se ha establecido un tamaño de partícula óptimo para detectar los GLC.

El TAC ha analizado los intervalos de tamaño de las partículas y su significado para la práctica clínica en general, tomando como referencia las directrices clínicas. Las características más importantes para la calidad, que el TAC ha citado, como el límite superior del tamaño de las partículas se definen en el Resumen de las Características del Producto (RCP) europeo del Microcoloide de Albúmina marcado con Tc-99m (nm), en las Directrices de tratamiento europeas y nacionales aplicables ^{1,2,3} y en el RCP de los productos autorizados (por ejemplo, Nanocoll). Además, el experto clínico del TAC afirma que la variabilidad del tamaño de las partículas, dentro del intervalo especificado de Nanotop (≤ 80 nm de al menos el 95 % de las partículas), no es relevante para el resultado clínico.

El nanocoloide de ASH cuenta con la ventaja de estar formado por partículas de menor tamaño que otros agentes coloidales para la detección de los GLC. El *intervalo del tamaño de partícula* es, en este contexto, el parámetro fundamental que caracteriza al compuesto específico, ya que los coloides de menor tamaño permiten identificar un mayor número de ganglios centinelas con una significación estadística elevada⁴. Hasta la fecha no se han realizado estudios que investiguen los efectos clínicos de la variabilidad que se observa en el tamaño de las partículas del nanocoloide de ASH (de 0 a 80 nm).

Tras analizar el tamaño de las partículas y sus intervalos arriba descritos, el CHMP consideró que Nanotop es comparable a Nanocoll (el producto al que se refiere la bibliografía presentada) y que, por tanto, no es de esperar que la eficacia clínica se vea afectada.

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.

Motivos para el dictamen favorable

Considerando que:

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por Alemania con arreglo al artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité revisó los datos bibliográficos presentados por el titular de la autorización de comercialización para rebatir el posible riesgo grave para la salud pública debido a la repercusión de la variabilidad observada en los lotes sobre la eficacia de Nanotop frente a Nanocoll, que es el producto al que se refiere la bibliografía presentada.
- El Comité estimó que el análisis más detallado de los datos de lotes adicionales de Nanotop y Nanocoll presentados como apoyo ha demostrado aceptablemente que la distribución del tamaño de partícula para los intervalos de tamaño estudiados y la variabilidad de los lotes para Nanotop están dentro del mismo intervalo que para Nanocoll.
- El Comité por tanto concluyó que el TAC ha demostrado satisfactoriamente que Nanotop es comparable a Nanocoll y que, por ello, no es de esperar que la eficacia clínica se vea afectada.

El CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización cuyo Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto quedan conforme a las versiones finales acordadas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación como se menciona en el Anexo III de su Dictamen para Nanotop y denominaciones asociadas (ver Anexo I).