

II lisa

Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Nanotop ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Nanotop on diagnostiline radiofarmatseutiline komplekt, mis sisaldab inimese denatureeritud seerumi albumiini, millest pärast radiomärgistamist naatriumpertehnotaadi (^{99m}Tc) lahusega saadakse tehneetsiumi (^{99m}Tc) nanokolloid.

Tehneetsiumi (^{99m}Tc) nanokolloidi kasutatakse lümfisüsteemi omaduste iseloomustamiseks, eelkõige valvurlümfisõlme tuvastamiseks rinnavähi ja pahaloomulise melanoomi korral.

Tc-99m-albumiinkolloidi efektiivsus seisneb omaduses tuvastada esimene dreniv valvurlümfisõlm. Pärast Tc-99m-albumiinkolloidi manustamist jälgitakse märkaine liikumist lümfisüsteemis piltagnostika abil.

Preparaadi Nanotop 0,5 mg (radiofarmatseutilise preparaadi ja lüofilisaadi komplekt, süstelahuse valmistamiseks) müügiloo taotlus esitati vastastikuse tunnustamise menetlusega saadud müügiloa alusel, mis oli antud Saksamaal 8. detsembril 2011. Esitatud müügiloa taotluse õiguslik alus oli artikkel 10a („hästi tõestatud meditsiiniline kasutus“), mis põhines teise sarnase toote Nanocolli kohta avaldatud teaduslikel andmetel.

Vastastikuse tunnustamise menetlusel tõstatasid liikmesriigid Rootsi ja Prantsusmaa olulise vastuväitena küsimuse, et partiidevahelise varieeruvuse tõttu ei olnud kvaliteedi aspektist võimalik otsustada, kas Nanotop ja Nanocoll on võrreldavad. Ka sellele järgnenud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma esildismenetluses ei jõudnud liikmesriigid üksmeelele, sest Rootsi jäi vastuväite juurde, et partiidevahelise varieeruvuse tähtsus Nanotopi jaotumisele ja lümfisõlmedesse haaramisele ning selle kliiniline tähendus ei ole piisavalt põhjendatud, sest mõlema ravimi efektiivsuse isegi väike erinevus võib tõsiselt ohustada rahvatervist. Seetõttu tegi koordineerimisrühm artikli 29 lõike 4 kohase esildise inimravimite komiteele.

Käesolev menetlus algatati seoses erinevate arvamustega, kuidas efektiivsuse aspektist tõlgendada osakeste suuruse etteantud piirides jaotumise andmeid. Menetluse eesmärk oli hinnata partiidevahelise varieeruvuse tähtsust Nanotopi jaotumisele ja lümfisõlmedesse haaramisele ning vastata küsimusele, kas see mõjutab efektiivsust. Et kõik koos taotlusega esitatud kirjandus käsitles Nanocolliga toimunud uuringuid, esitas müügiloa hoidja põhjendused, miks need kehtivad ka Nanotopi kohta.

Taotluses oli näidatud, et Nanotopi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis oli sama kui võrdlusravimil Nanocoll.

Osakeste suuruse ülempiir valvurlümfisõlme tuvastamise uuringuteks on Euroopas määratletud ja kõik Nanotopi partiid vastasid sellele vastuvõetavuskriteeriumile, mille kohaselt vähemalt 95% osakeste läbimõõt peab olema ≤ 80 nm. Nanotopi väljatöötamisel uuris müügiloa hoidja ka alla 80 nm osakeste jaotumist ja moodustas osakeste suuruse rühmad. Kasutati filtreid pooride suurusega 15 nm, 30 nm, 50 nm ja 80 nm. Nanotopi osakeste suuruse varieeruvus vastab Nanocolli omale.

Vastusena vastuväitele, et Nanotopi ja Nanocolli andmete varieeruvus on erinev, esitas müügiloa hoidja andmed, mis tõendavad, et täheldatud varieeruvus on võrreldav ning Nanotopi ja Nanocolli osakeste suuruse jaotumine on võrreldav. Müügiloa hoidja väitis, et andmete varieerumine iseenesest ei ole kliiniliselt oluline, mistõttu varieeruvuse erinevused tõenäoliselt ei ohusta rahvatervist.

Peale selle esitas müügiloa hoidja andmed Nanocolli ja Nanotopi partiide kohta, mida analüüsiti neljal päeval (kuus partiid) ning samal päeval. Müügiloa hoidja esitatud andmed kinnitavad arvamust, et partiidevaheline varieeruvus võib väheneda, kui partiid analüüsitakse lühema aja vältel. Inimravimite

komitee leidis, et toetavad lisaandmed on vastuvõetavad näitamaks, et osakeste suuruse jaotumine uuritud suuruste vahemikus ning partiidevaheline varieeruvus on samas suurusjärgus kui Nanocollil ehk ravimil, millele viidatakse esitatud kirjanduses.

Nagu eespool mainitud, seisneb Tc-99m-albumiinkolloidi efektiivsus omaduses tuvastada esimene dreniv valvurlümfisõlm. Pärast Tc-99m-albumiinkolloidi manustamist jälgitakse märkaine liikumist lümfisüsteemis piltagnostika abil. Kui subkutaanselt manustatud osakesed on liiga väikesed, liiguvad lümfisüsteemist läbi liiga kiiresti ja kaovad, enne kui saab kasutada piltagnostikat. Teisalt, kui osakesed on liiga suured, jäävad need enamikus süsteemikohta ja vajavad lümfisüsteemi läbimiseks liiga palju aega, mis ei ole praktiline. Sel põhjusel on valvurlümfisõlme tuvastamiseks määratletud osakeste suuruse optimaalne vahemik.

Müügiloa hoidja on käsitlenud osakeste suuruse vahemikku ja selle mõju kliinilisele praktikale, viidates kliinilistele suunistele. Asjakohased kvaliteedinäitajad, sealhulgas osakeste suuruse ülempiir (nm) on määratletud Tc-99m-albumiini mikrokolloidi Euroopa ravimi omaduste kokkuvõtte põhiversioonis, asjakohastes Euroopa ja riiklikes ravisuunistes^{1, 2, 3} ning müügiloaga ravimite (näiteks Nanocoll) ravimi omaduste kokkuvõtetes, millele müügiloa hoidja on viidanud. Peale selle väidab müügiloa hoidja kliiniline spetsialist, et mis tahes Nanotopi osakeste suuruse varieeruvus märgitud vahemikus (vähemalt 95% osakestest ≤ 80 nm) ei ole kliiniliste ravitulemuste aspektist asjakohane.

Inimese seerumi albumiini nanokolloidi eelis teiste valvurlümfisõlmede tuvastamise kolloidühendite ees on koosnemine väiksematest osakestest. Selles mõttes on *osakeste suuruse vahemik* väga tähtis näitaja, mis iseloomustab seda konkreetset ühendit, sest osakeste väikese suurusega kolloidid võimaldavad suure statistilise olulisusega tuvastada rohkem valvurlümfisõlmi.⁴ Seniajani puuduvad kliinilised uuringud, milles oleks hinnatud inimese seerumi albumiini nanokolloidi osakeste suuruse varieeruvuse (0–80 nm) mõju kliinilisele efektiivsusele.

Arvestades eespool käsitletud arutelu osakeste suuruse ja osakeste suuruse vahemiku kohta, järeldas inimravimite komitee, et Nanotop on võrreldav Nanocolliga ehk ravimiga, millele viidatakse esitatud kirjanduses, mistõttu ei ole eeldatav, et selle kliiniline efektiivsus oleks väiksem.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas esildist, mille algatas Saksamaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud kirjandusandmed, mis käsitlesid võimalikku tõsist ohtu rahvatervisele, seoses täheldatud partiidevahelise varieeruvuse ja selle mõjuga Nanotopi efektiivsusele võrdluses Nanocolliga ehk ravimiga, millele viidatakse esitatud kirjanduses;
- komitee oli arvamusel, et Nanotopi ja Nanocoll'i täiendavate partiide analüüsimisel saadud toetavad andmed näitavad usaldusväärselt, et osakeste suuruse jaotumine uuritud suuruste vahemikus ja partiidevaheline varieeruvus on Nanotopil samas suurusjärgus kui Nanocollil;

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.

- komitee järeldas seepärast, et müügiloa hoidja on rahuldavalt tõendanud Nanotopi võrreldavust Nanocolliga, mistõttu ei ole eeldatav, et selle kliiniline efektiivsus oleks väiksem,

soovitab inimravimite komitee anda müügiloa, mille jaoks lepiti koordineerimisrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, nagu on märgitud selle arvamuse III lisas Nanotopi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) kohta.