

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Nanotop ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Nanotop on diagnostinen radiolääkepakkaus, joka sisältää denaturoitua ihmisen seerumin albumiinia (HSA). Se radioleimataan natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-liuoksella, jolloin syntyy teknetium(^{99m}Tc)-nanokolloidia.

Teknetium(^{99m}Tc)-nanokolloidia käytetään imuteiden ominaisuuksien luonnehdintaan ja erityisesti vartijaimusolmukkeen havaitsemiseen rintasyövässä ja pahanlaatuisessa melanoomassa.

Tc-99m-albumiinikolloidin avulla löydetään vartijaimusolmuke, johon imuneste ensimmäiseksi kulkee. Tc-99m-albumiinikolloidin annon jälkeen merkkiaineen kulkua imuteitä pitkin seurataan kuvantamisen avulla.

Vastavuoroiseen tunnustamiseen perustuva myyntilupahakemus, joka koski valmistetta Nanotop 0,5 mg, radiolääkevalmiste/injektiokuiva-aine suspensiota varten, jätettiin Saksan 8. joulukuuta 2011 myöntämän myyntiluvan perusteella. Toimitetun myyntilupahakemuksen oikeusperustana oli 10 a artikla "vakiintunut käyttö" vastaavaa Nanocoll-valmistetta koskevaan tieteelliseen kirjallisuuteen perustuen.

Vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä jäsenvaltiot Ruotsi ja Ranska nostivat esiin merkittäviä huolenaiheita siitä, että erävaihtelu estää Nanotopin ja Nanocollin laadullisen vertailun. Sitä seuranneessa keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh) lausuntopyyntömenettelyssä ei päästy yksimielisyyteen, sillä Ruotsi piti kiinni siitä, että erävaihtelu vaikuttaa Nanotopin jakautumiseen ja kertymiseen imusolmukkeisiin eikä tämän seikan klinisiä seurauksia ole käsitelty riittävällä tavalla, sillä pienikin ero tehossa saattaa aiheuttaa vakavan riskin kansanterveydelle. Siksi CMDh siirsi asian lääkevalmistekomitealle 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Koska vallitsi erilaisia näkemyksiä siitä, miten tietoja hiukkaskoon jakautumista tehon kannalta määritetyissä rajoissa olisi tulkittava, tällä lausuntopyyntömenettelyllä pyrittiin arvioimaan, miten erien välinen vaihtelu vaikuttaa Nanotopin jakautumiseen ja kertymiseen imusolmukkeisiin ja voiko sillä olla vaikutusta tehoon. Koska toimitetut viitteet olivat Nanocollia koskevia tutkimuksia, myyntiluvan haltija esitti perusteluja sille, että tiedot koskivat oleellisesti myös Nanotopia.

Nanotop-lääkevalmisteen laadullisen ja määrällisen koostumuksen osoitettiin vastaavan Nanocoll-vertailuvalmistetta.

Vartijaimusolmukkeen tunnistamisessa käytetyt hiukkaskoon ylärajat on määritetty Euroopassa, ja kaikkien Nanotopin erien osoitettiin täyttävän hyväksymiskriteeri, jonka mukaan halkaisijan on oltava ≤ 80 nm vähintään 95 prosentissa hiukkasista. Myyntiluvan haltija tarkasteli kehittelyn aikana koon jakautumista alle 80 nanometriin ja muodosti hiukkaskokoryhmiä. Käytettyjen suodattimien huokoskoko oli 15 nm, 30 nm, 50 nm ja 80 nm. Nanotopin ja Nanocollin hiukkasalueet ovat vastaavia.

Koska oli esitetty väite, että Nanotopia ja Nanocollia koskevien tietojen vaihtelussa on eroa, myyntiluvan haltija toimitti tietoja, jotka osoittivat havaitun vaihtelun olevan verrattavissa ja hiukkaskokoryhmien jakautuvan verrattavissa olevalla tavalla Nanotopin ja Nanocollin osalta. Myyntiluvan haltija esitti, että vaihtelut eivät itsessään ole kliinisesti merkittäviä, joten vaihtelujen välinen ero ei todennäköisesti aiheuta riskiä kansanterveydelle.

Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti tietoa Nanocoll- ja Nanotop-eristä, jotka analysoitiin neljän päivän aikana (kuusi erää) ja samana päivänä. Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot tukevat olettamusta siitä, että vaihtelu saattaa vähentyä, kun eriä analysoidaan lyhyellä aikavälillä. Lääkevalmistekomitea

katsoi näiden lisätietojen osoittavan hyväksyttävästi, että hiukkaskoon jakauma tutkituissa kokoalueissa sekä erävaihtelu olivat samojen rajojen sisällä kuin Nanocollin, johon toimitetussa kirjallisuudessa viitattiin.

Kuten edellä mainittiin, Tc-99m-albumiinikolloidin avulla löydetään vartijaimusolmuke, johon imuneste ensimmäiseksi kulkee. Tc-99m-albumiinikolloidin annon jälkeen merkkiaineen kulkua imuteitä pitkin seurataan kuvantamisen avulla. Jos ihon alle injektoidut hiukkaset ovat liian pieniä, ne kulkeutuvat imuteiden läpi liian nopeasti ja katoavat, ennen kuin kuvannustekniikoita ehditään soveltaa. Jos taas hiukkaset ovat liian suuria, ne jäävät aluksi lähinnä injektiokohtaan ja niiden kulkeutuminen imusolmukkeisiin kestää liian kauan, mikä ei ole käytännöllistä. Tämän perusteella on määritetty paras mahdollinen hiukkaskoko vartijaimusolmukkeen tunnistamista varten.

Myyntiluvan haltija käsitteli hiukkaskokoalueita ja niiden yleistä merkitystä kliiniselle käytännölle sekä viittasi kliinisiin ohjeisiin. Oleelliset laatusikat, kuten hiukkaskoon ylärajat, on määritetty eurooppalaisessa valmisteyhteenvedossa, joka koskee Tc-99m-albumiinimikrokolloidia (nm), asianmukaisissa eurooppalaisissa ja kansallisissa hoito-ohjeissa^{1,2,3} sekä hyväksytyjen valmisteiden (esim. Nanocollin) valmisteyhteenvedossa, ja myyntiluvan haltija on siteerannut näitä lähteitä. Lisäksi myyntiluvan haltijan klininen asiantuntija toteaa, että hiukkaskoon vaihtelu Nanotopille määritetyllä alueella (vähintään 95 prosenttia hiukkasista ≤ 80 nm) ei ole oleellista kliinisen lopputuloksen kannalta.

Ihmisen seerumin albumiinin nanokolloidi koostuu hiukkasista, jotka ovat pienempiä kuin muissa vartijaimusolmukkeen tunnistamiseen käytetyissä kolloidisissa aineissa. Tässä suhteessa hiukkaskokoalue on erittäin tärkeä tiettyä yhdistettä luonnehtiva parametri, sillä pienikokoisten kolloidien avulla voidaan tunnistaa useampia vartijaimusolmukkeita ja tilastollinen merkitsevyys on suurempi⁴. Tähän mennessä ei ole tehty tutkimuksia ihmisen seerumin albumiinin nanokolloidien hiukkaskokoalueella (0–80 nm) esiintyvän vaihtelun kliinisistä vaikutuksista.

Lääkevalmistekomitea katsoi edellä käsitellyn hiukkaskoon ja hiukkaskokoalueiden perusteella, että Nanotop on verrattavissa Nanocolliin, johon toimitetussa kirjallisuudessa viitataan, joten vaikutusta kliiniseen tehoon ei ole odotettavissa.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti lausuntomenettelyn Saksan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli kirjallisuusviitteitä, jotka myyntiluvan haltija toimitti siksi, että havaittu erävaihtelu saattaisi aiheuttaa vakavan riskin kansanterveydelle ja vaikuttaa Nanotopin tehoon suhteessa Nanocolliin, johon toimitetussa kirjallisuudessa viitataan.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että Nanotopin ja Nanocollin lisäeristä saatujen tietojen tarkempi analyysi osoitti hyväksyttävästi, että Nanotopin hiukkaskoon jakauma tutkituilla kokoalueilla ja erävaihtelu vastasivat Nanocollia.

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.