

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Nanotop et noms associés (voir Annexe I)

Nanotop est une trousse pour préparation radiopharmaceutique à usage diagnostique contenant de l'albumine sérique humaine (ASH) qui, après marquage radioactif avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, conduit à un nanocolloïde marqué au technétium (^{99m}Tc).

Le nanocolloïde marqué au Technetium (^{99m}Tc) est utilisé pour la caractérisation des propriétés du système lymphatique et en particulier la détection du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein et le mélanome malin.

L'efficacité du colloïde d'albumine marquée au Tc-99m réside dans sa capacité à identifier le premier ganglion de drainage. Une fois que le colloïde d'albumine marquée au Tc-99m est administré, le passage du traceur à travers le système lymphatique est enregistré par imagerie.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle de Nanotop 0,5 mg, trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique/ /lyophilisat pour suspension injectable a été soumise sur la base de la demande d'autorisation de mise sur le marché octroyée par l'Allemagne le 8 décembre 2011. La base juridique sur laquelle repose la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumise est l'article 10 *bis* «usage bien établi», s'appuyant sur des données scientifiques appropriées provenant de la littérature d'un autre produit similaire, Nanocoll.

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM), la principale inquiétude soulevée par les États membres que sont la Suède et la France, était que, compte tenu de la variabilité des lots, il n'était pas possible d'un point de vue qualitatif de conclure à la comparabilité entre Nanotop et Nanocoll. Lors de la procédure de saisine du CMD(h) qui a suivi, aucun consensus n'a pu être conclu, la Suède maintenant son objection selon laquelle l'importance de la variabilité des lots pour la distribution et l'absorption de Nanotop dans les ganglions lymphatiques ainsi que ses implications cliniques n'ont pas été prises en compte de manière adéquate, puisque même une petite différence d'efficacité pourrait représenter un risque potentiel grave pour la santé publique. Le CMD(h) a par conséquent saisi le CHMP pour arbitrage dans le cadre d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4.

Du fait de divergences d'opinions sur l'interprétation des données relatives à la distribution de la taille des particules dans les limites définies pertinentes pour l'efficacité, cette saisine a été sollicitée pour évaluer l'importance de la variabilité entre lots pour la distribution et l'absorption de Nanotop dans les ganglions lymphatiques, et examiner si cela pouvait avoir une incidence sur l'efficacité. Étant donné que les références incluses dans la soumission étaient des études réalisées avec Nanocoll, le titulaire de l'AMM a fourni des arguments démontrant que ces données sont pertinentes pour Nanotop.

La composition qualitative et quantitative du médicament Nanotop s'est avérée être la même par comparaison avec le produit comparateur Nanocoll.

La limite supérieure de taille de particules pour les procédures de détection du ganglion sentinelle en Europe a été établie et le critère d'acceptation d'au moins 95 % de particules ayant un diamètre ≤ 80 nm s'est avéré être respecté pour tous les lots de Nanotop. Pendant la phase de développement, le titulaire de l'AMM a examiné la distribution granulométrique inférieure à 80 nm et a créé des «groupes de tailles de particules». Des filtres avec des diamètres de pores de 15 nm, 30 nm, 50 nm et 80 nm ont été utilisés. La gamme de particules de Nanotop correspond à celle de Nanocoll.

En réponse à l'objection selon laquelle il existe une différence de fluctuation des données entre Nanotop et Nanocoll, le titulaire de l'AMM a fourni des données pour démontrer que les fluctuations observées sont comparables et que la distribution des groupes de tailles de particules est comparable entre Nanotop et Nanocoll. Le titulaire de l'AMM a affirmé que les fluctuations en tant que telles ne sont pas pertinentes sur le plan clinique et que, par conséquent, les différences entre de telles fluctuations ne sont pas susceptibles de présenter un risque pour la santé publique.

Par ailleurs, le titulaire de l'AMM a fourni des données sur des lots de Nanocoll et de Nanotop qui ont été analysés sur quatre jours (six lots), et le même jour. Les données fournies par le titulaire de l'AMM soutiennent l'idée que la variabilité peut baisser lorsque les lots sont analysés sur une période de temps plus courte. Ces données supplémentaires justificatives ont été considérées acceptables par le CHMP pour démontrer que la distribution de la taille des particules pour les gammes de tailles étudiées ainsi que la variabilité des lots sont du même ordre que pour Nanocoll, le produit auquel il est fait référence dans la littérature présentée.

Comme mentionné précédemment, l'efficacité du colloïde d'albumine marquée au Tc-99m réside dans sa capacité à identifier le premier ganglion de drainage. Une fois que le colloïde d'albumine marquée au Tc-99m est administré, le passage du traceur à travers le système lymphatique est enregistré par imagerie. Si les particules injectées par voie sous-cutanée sont trop petites, elles «circulent» dans le système lymphatique trop rapidement et disparaissent avant que des techniques d'imagerie ne puissent être appliquées. D'autre part, si les particules sont trop grosses, elles restent essentiellement coincées au niveau du site d'injection et leur transition vers les ganglions lymphatiques prend trop de temps, ce qui n'est pas envisageable dans la pratique. D'après ces observations, une gamme de tailles de particules a été établie pour la détection du ganglion sentinelle.

Le titulaire de l'AMM a examiné les gammes de tailles de particules et leur incidence sur la pratique clinique en général, en référence aux lignes directrices cliniques. Les éléments qualitatifs pertinents, notamment la limite supérieure de taille de particules, sont définis dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen de base du microcolloïde d'albumine marquée au Tc-99m, dans les recommandations de traitement européennes et nationales correspondantes^{1,2,3} et dans le RCP des produits approuvés (par exemple Nanocoll), et ont été cités par le titulaire de l'AMM. De plus, l'expert clinique du titulaire de l'AMM déclare que toute variabilité de la taille des particules de Nanotop dans la gamme spécifiée (au moins 95 % des particules ≤ 80 nm) n'est pas pertinente pour le résultat clinique.

Le nanocolloïde de SAH a l'avantage d'être constitué de particules plus petites que d'autres agents colloïdaux pour la détection du ganglion sentinelle. Dans ce contexte, la *gamme de tailles de particules* est le paramètre fondamental qui caractérise le composé particulier puisque les colloïdes ayant de petites tailles de particules permettent l'identification d'un plus grand nombre de ganglions sentinelles avec une signification statistique élevée⁴. Jusqu'à présent, aucune étude n'a été réalisée pour examiner les effets cliniques de la variabilité observée dans la gamme de tailles de particules des nanocolloïdes d'ASH (0 à 80 nm).

En considérant la taille des particules et la gamme de tailles de particules discutées ci-dessus, le CHMP a estimé que Nanotop est comparable à Nanocoll – le produit auquel il est fait référence dans la littérature soumise – et que, par conséquent, aucune incidence sur l'efficacité clinique n'est attendue.

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 et SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy et 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.

Motifs de l'avis positif

Considérant que,

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par l'Allemagne au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné les données bibliographiques soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour prendre en compte le risque potentiel grave pour la santé publique au regard de l'incidence de la variabilité des lots observée sur l'efficacité de Nanotop par comparaison avec Nanocoll, qui est le produit auquel il est fait référence dans la littérature soumise;
- le comité a estimé que des analyses supplémentaires des données justificatives provenant de lots additionnels de Nanotop et de Nanocoll ont démontré de manière acceptable que la distribution de la taille des particules pour les gammes de tailles étudiées ainsi que la variabilité des lots pour Nanotop sont du même ordre que pour Nanocoll;
- par conséquent, le comité a conclu que le titulaire de l'AMM a démontré de manière satisfaisante que Nanotop est comparable à Nanocoll et que, par conséquent, aucune incidence sur l'efficacité clinique n'est attendue,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme mentionné dans l'annexe III du présent avis pour Nanotop et noms associés (voir Annexe I).