

Dodatak II.

Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Nanotop i povezanih naziva (vidjeti Prilog I.)

Nanotop je dijagnostički radiofarmaceutski komplet koji sadrži denaturirani ljudski serumski albumin (HSA), koji nakon radioaktivnog obilježavanja otopinom natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) rezultira tehnecij (^{99m}Tc) koloidom nano veličine.

Tehnecij (^{99m}Tc) koloid nano veličine koristi se za karakterizaciju svojstva limfnog sustav, a posebice u detekciji limfnog čvora „stražara“ (*engl.* sentinel lymph node - SLN) u slučaju raka dojke ili malignog melanoma.

Djelotvornost Tc-99m koloida za albumin leži u sposobnosti identificiranja prvog dreniranog SLN-a. Nakon primjene Tc-99m koloida za albumin, oslikavanjem se bilježi prolaz obilježivača kroz limfni sustav.

Zahtjev za postupak međusobnog priznavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za Nanotop 0,5 mg, komplet za radiofarmaceutičku pripremu / liofilizat za suspenziju za injekciju, dostavljen je na temelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet kojeg je izdala Njemačka dana 8. prosinca 2011. godine. Pravna osnova za podnošenje zahtjeva za odobrenja za stavljanje lijeka u promet bila je „dobro utvrđena primjena“ sukladno članku 10., što se oslanjalo na podatke iz odgovarajuće znanstvene literature za drugi sličan lijek, Nanocoll.

Tijekom postupka međusobnog priznavanja (MRP), države članice Švedska i Francuska iznijele su ozbiljnu zabrinutost da s obzirom na varijabilnost serije nije moguće donijeti zaključke sa stajališta kvalitete u vezi s usporedivošću lijekova Nanotop i Nanocoll. Tijekom postupka upućivanja CMDh-a koji je slijedio nakon toga, nije postignut konsenzus s obzirom da je Švedska zadržala svoj prigovor o značaju varijabilnosti serije lijeka za distribuciju i aktivni unos lijeka Nanotop u limfnim čvorovima, kao i da kliničke implikacije nisu primjereno razriješene, te da čak i male razlike u djelotvornosti mogu predstavljati potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje. Stoga je CMDh uputio predmet CHMP-u putem postupka upućivanja u skladu sa člankom 29. stavkom 4.

Uslijed različitih tumačenja podataka povezanih s distribucijom veličine čestica unutar definiranih ograničenja relevantnih za djelotvornost, ovaj je postupak upućivanje pokrenut sa ciljem ocjenjivanja važnosti varijabilnosti serija za distribuciju i aktivni unos lijeka Nanotop u limfnim čvorovima, te može li ovo imati utjecaja na djelotvornost. S obzirom da su reference uključene u ovaj podnesak bile ispitivanja provedena s lijekom Nanocoll, nositelj odobrenja dostavio je argumente da su ovi podaci od značaja za Nanotop.

Utvrđeno je da je kvalitativan i kvantitativan sastav lijeka Nanotop jednak onom uspoređenog lijeka Nanocoll.

Utvrđeno je gornje ograničenje veličine čestica za postupke detekcije SLN-a korištene u Europi, a dokazano je da su sve serije lijeka Nanotop udovoljile kriteriju prihvatljivosti prema kojem najmanje 95% čestica treba biti promjera ≤ 80 nm. Tijekom razvoja, nositelji odobrenja razmotrili su distribuciju veličine manju od 80 nm i stvorili su „grupe veličina čestica“. Korišteni su filtri s veličinama filtarskih pora od 15 nm, 30 nm, 50 nm i 80 nm. Raspon čestica lijeka Nanotop odgovara rasponu čestica lijeka Nanocoll.

U odgovoru na primjedbu da postoji razlika u fluktuaciji podataka između lijekova Nanotop i Nanocoll, nositelj odobrenja dostavio je podatke koji dokazuju da su uočene fluktuacije usporedive te da je distribucija grupa veličina čestica usporediva između lijekova Nanotop i Nanocoll. Nositelj odobrenja

argumentirao je da fluktuacije *per se* nisu klinički relevantne, te stoga nije izgledno da će razlike u takvim fluktuacijama predstavljati rizik za javno zdravlje.

Nadalje, nositelj odobrenja dostavio je podatke o serijama lijekova Nanocoll i Nanotop koji su analizirani tijekom četiri dana (šest serija), te na isti dan. Podaci koje je dostavio nositelj odobrenja idu u prilog prijedlogu da se varijabilnost može smanjiti prilikom analiziranja serija tijekom kraćeg vremenskog razdoblja. CHMP je smatrao ove dodatne potkrjepljujuće podatke prihvatljivima za dokazivanje činjenice da je distribucija veličine čestica za ispitane raspone veličina kao i za varijabilnost serija u istom rasponu kao i za lijek Nanocoll, lijek koji je naveden u dostavljenoj literaturi.

Kako je prethodno navedeno, djelotvornost Tc-99m koloida za albumin jest sposobnost identifikacije prvog dreniranog SLN-a. Nakon što je Tc-99m koloida za albumin primijenjen, oslikavanjem je snimljen prolazak obilježivača kroz limfni sustav. Ako su potkožno injektirane čestice premalene, prebrzo „protrče” kroz limfni sustav i nestanu prije primjene tehnike oslikavanja. S druge strane, ako su čestice prevelike, ostaju uglavnom zarobljene u mjestu injekcije i potrebno im je previše vremena za prijelaz u limfne čvorove, što nije praktično. Na temelju toga, utvrđena je optimalna veličina čestica za detekciju SLN-a.

Nositelj odobrenja raspravio je raspone veličina čestica i općenito njihove implikacije za kliničku praksu, s referencom na kliničke smjernice. Relevantni atributi kvalitete, uključujući i gornja ograničenja veličine čestica definirani su u europskom ključnom sažetku opisa svojstava lijekova (SPC-u) za Tc-99m koloid mikro veličine za albumin (nm), u relevantnim europskim i nacionalnim smjernicama za liječenje^{1,2,3} i u SPC-u za odobrene lijekove (primjerice Nanocoll), te su ih citirali nositelji odobrenja. Nadalje, klinički stručnjak nositelja odobrenja navodi da bilo koja varijabilnost u veličini čestica u okviru specificiranog raspona lijeka Nanotop (≤ 80 nm od najmanje 95% čestica) nije relevantna za klinički ishod.

Koloid nano veličine za HSA ima prednost za stvaranje od manjih čestica u odnosu na koloidalna sredstva za detekciju SLN-a. *Raspon veličine čestica* je u ovom smislu presudan parametar koji karakterizira poseban spoj s obzirom da koloidi malih veličina omogućuju identifikaciju većeg broja limfnih čvorova stražara s većim statističkim značajnom⁴. Do sada nema provedenih ispitivanja koja su istražila kliničko djelovanje varijabilnosti koje nastupa u okviru raspona veličine čestica koloida nano veličine za HSA (od 0 do 80 nm).

S obzirom na prethodno razmatrane veličine čestica i raspone veličina čestica, mišljenje je CHMP-a da je Nanotop usporediv s lijekom Nanocoll - lijekom navedenim u dostavljenoj literaturi, te se stoga ne očekuje utjecaj na kliničku djelotvornost.

Razlozi za pozitivno mišljenje

Budući da:

- Povjerenstvo je razmotrilo obavijest o postupku upućivanja koji je pokrenula Njemačka sukladno članku 29. stavku 4. Direktive 2001/83/EZ.

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.