

Tagállam EU / EGT	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	(Fantázia-) Név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Ausztria		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP 0,5 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Finnország		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Franciaország		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA 0,5 mg Trousse pour préparation radiopharmaceutique	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Németország	ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany		NANOTOP	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Olaszország		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Norvégia		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Portugália		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Spanyolország		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Svédország		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NanoHSA	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás
Egyesült Királyság		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez	Subcutan alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

A Nanotop és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A Nanotop egy diagnosztikus radiofarmakon csomag, amely denaturált humán szérum albumint (HSA) tartalmaz, amelyet nátrium-pertechnetát (^{99m}Tc) oldattal történő radioaktív jelölés révén technécium- (^{99m}Tc)-nanokolloiddá alakítanak.

A technécium- (^{99m}Tc)-nanokolloidot a nyirokrendszer tulajdonságainak meghatározására és különösen a szentinel nyirokcsomó (SLN) detektálására alkalmazzák emlőrákban és melanóma malignumban.

A Tc-99m albumin kolloid hatékonysága abban áll, hogy képes azonosítani az első drenáló szentinel nyirokcsomót. Miután beadták a Tc-99m albumin kolloidot, képalkotó vizsgálatokkal rögzítik az izotóp útját a nyirokrendszerben.

A Nanotop 0,5 mg, szuszpenziós injekcióhoz való radiofarmakon készítmény / liofilizátum csomag vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély kölcsönös elismerése iránti kérelmet a Németország által 2011. december 8-án kiadott forgalomba hozatali engedély alapján nyújtották be. A benyújtott forgalomba hozatali engedély iránti kérelem jogalapját a 10a. cikk szerinti „jól megalapozott alkalmazás” képezte, egy másik, hasonló termékre, a Nanocoll-ra vonatkozó, megfelelő tudományos szakirodalmi adatokra támaszkodva.

A kölcsönös elismerési eljárás során két tagállam, Svédország és Franciaország súlyos aggályokat vetett fel, miszerint a gyártási tételek variabilitása következtében minőségi szempontból nem lehet következtetéseket levonni a Nanotop és Nanocoll egyenértékűségére vonatkozóan. A CMDh ezt követő betérjesztési eljárása folyamán nem sikerült konszenzusra jutni, mivel Svédország fenntartotta kifogását, miszerint a Nanotop eloszlása és a nyirokcsomókba történő felvétele szempontjából a gyártási tételek variabilitásának fontosságát, valamint annak klinikai kihatásait nem vizsgálták megfelelően, mivel kis hatékonyságbeli különbség is potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelenthet. Ezért a CMDh a 29. cikk (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljárás keretében a CHMP elé terjesztette az ügyet.

A hatékonyság szempontjából releváns, meghatározott határokon belül a részecskeméret eloszlásával kapcsolatos adatok értelmezésére vonatkozó eltérő nézetek miatt ez a betérjesztés azért került megindításra, hogy megvizsgálják a gyártási tételek közötti variabilitás fontosságát a Nanotop eloszlásában és a nyirokcsomókba történő felvételében, valamint azt, hogy ez kihatással lehet-e a hatékonyságra. Mivel a benyújtott anyagban foglalt referenciák a Nanocoll-lal végzett vizsgálatok voltak, a forgalomba hozatali engedély jogosultja arra vonatkozó érvelést nyújtott be, hogy ezek az adatok relevánsak a Nanotop vonatkozásában.

A Nanotop kvalitatív és kvantitatív összetétele igazoltan ugyanaz, mint az összehasonlító készítmény, a Nanocoll esetében.

Meghatározták a szentinel nyirokcsomó kimutatási eljárások során Európában használatos részecskeméret felső korlátait, és kimutatták, hogy a Nanotop minden gyártási tétele megfelel az elfogadhatósági feltételnek, amely szerint a részecskék legalább 95%-a legfeljebb 80 nm átmérőjű lehet. A fejlesztés során a forgalomba hozatali engedély jogosultja vizsgálta a 80 nm alatti méretek eloszlását, és „részecskeméret-csoportokat” hozott létre. 15 nm, 30 nm, 50 nm és 80 nm pórusméretű szűrőket használtak. A Nanotop részecsketerjedelme megfelel a Nanocoll-énak.

Válaszul a kifogásra, amely szerint a Nanotop és Nanocoll között eltérés van az adatingadozásban, a forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat bocsátott rendelkezésre annak igazolására, hogy a

megfigyelt ingadozások és a részecskeméret csoporteloszlása hasonlóak a Nanotop és a Nanocoll esetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azzal érvelt, hogy az ingadozások önmagukban klinikailag nem relevánsak, és ezért az ilyen ingadozásbeli eltérések vélhetően nem jelentenek közegészségügyi kockázatot.

Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat nyújtott be a Nanocoll és Nanotop gyártási tételek vonatkozásában, amelyeket négy napon (hat gyártási tétel), és azonos napon elemeztek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok alátámasztják azt az álláspontot, amely szerint a variabilitás csökkenhet, ha a gyártási tételeket rövidebb időtartamon át elemzik. A CHMP elfogadhatónak ítélte ezeket a további alátámasztó adatokat annak igazolására, hogy a vizsgált mérettartományokban a részecskeméret eloszlása, valamint a gyártási tételek variabilitása ugyanabban a tartományban van, mint a benyújtott szakirodalomban említett készítmény, a Nanocoll esetében.

Ahogy korábban említettük, a Tc-99m albumin kolloid hatékonysága abban áll, hogy képes azonosítani az első drenáló szentinel nyirokcsomót. Miután beadták a Tc-99m albumin kolloidot, képkalkotó vizsgálatokkal rögzítik az izotóp útját a nyirokrendszerben. Ha a bőr alá fecskendezett részecskék túl kicsik, túl gyorsan „átszaladnak” a nyirokrendszeren, és eltűnnek, mielőtt a képkalkotó technikákat alkalmazni lehetne. Másrészt, ha a részecskék túl nagyok, többségükben csapdába esnének az injekció beadásának helyén, és túl sok időbe telne eljutniuk a nyirokcsomókba, ami nem praktikus. Ez alapján meghatározták az optimális részecskeméret-tartományt a szentinel nyirokcsomó detektálásához.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja tárgyalta a részecskeméret-tartományokat és azok általános kihatását a klinikai gyakorlatra, utalva a klinikai útmutatásokra. A releváns minőségi jellemzőket, például a részecskeméret felső határát, a Tc-99m albumin mikrokolloidra vonatkozó európai alapvető alkalmazási előírás, a vonatkozó európai és nemzeti kezelési útmutatások^{1,2,3} és a jóváhagyott készítmények (például Nanocoll) alkalmazási előírásai tartalmazzák, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja ezeket idézte. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultjának klinikai szakértője kijelentette, hogy a részecskeméret bármely variabilitása a Nanotop specifikus tartományán belül (≤ 80 nm a részecskék legalább 95%-ában) nem releváns a klinikai kimenetel szempontjából.

A humán szérum albumin nanokolloid rendelkezik azzal a kiváltságos tulajdonsággal, hogy a szentinel nyirokcsomó detektálására használt egyéb kolloid szereknél kisebb részecskékből áll. A *részecskeméret-tartomány* ebből a szempontból az a kritikus paraméter, amely meghatározza az adott vegyületet, mivel a kisméretű kolloidok nagyobb számú szentinel nyirokcsomó azonosítását teszik lehetővé nagy statisztikai szignifikanciával⁴. Eddig még nem végeztek vizsgálatokat a humán szérum albumin nanokolloid (0-80 nm) részecskeméret-tartományán belül előforduló variabilitás klinikai hatásairól.

Figyelembe véve a fent tárgyalt részecskeméretet és részecskeméret-tartományokat, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a Nanotop összehasonlítható a benyújtott szakirodalomban szereplő készítménnyel, a Nanocoll-lal, és ezért nem várható kihatás a klinikai hatékonyság vonatkozásában.

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.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a Németország által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint indított betérjesztésre vonatkozó értesítést;
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott szakirodalmi adatokat a lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat kezelése érdekében, megvizsgálva a Nanotop gyártási tételek között megfigyelt variabilitás hatékonyságra való kihatását a benyújtott szakirodalomban említett termékkel, a Nanocoll-lal összehasonlítva;
- A bizottság úgy vélte, hogy a Nanotop és a Nanocoll további gyártási tételeiből származó alátámasztó adatok további elemzése elfogadható módon igazolta, hogy a Nanotop tekintetében a vizsgált mérettartományokban a részecskeméret eloszlása, valamint a gyártási tételek variabilitása ugyanabban a tartományban van, mint a Nanocoll esetében;
- A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja kielégítően igazolta, hogy a Nanotop összehasonlítható a Nanocoll-lal, és hogy ezért nem várható kihatás a klinikai hatékonyság vonatkozásában;

a CHMP javasolta a Nanotop és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének kiadását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban marad, a jelen vélemény III. mellékletében foglaltaknak megfelelően.