

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Nanotop e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Nanotop è un kit radiofarmaceutico per uso diagnostico contenente albumina sierica umana (HSA) denaturata che, dopo radiomarcatura con soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), produce tecnezio (^{99m}Tc) nanocolloide.

Il tecnezio (^{99m}Tc) nanocolloide è utilizzato per la caratterizzazione delle proprietà del sistema linfatico e in particolare per la rilevazione del linfonodo sentinella (LS) nel cancro al seno e nel melanoma maligno.

L'efficacia dell'albumina colloidale marcata con Tc-99m sta nella capacità di identificare il primo LS drenante. Una volta somministrata tale sostanza, il passaggio del tracciante attraverso il sistema linfatico viene registrato mediante tecniche di imaging.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio con procedura di mutuo riconoscimento per Nanotop 0,5 mg kit per preparazione radiofarmaceutica/liofilizzato per sospensione iniettabile è stata presentata sulla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dalla Germania in data 8 dicembre 2011. La base giuridica per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata era l'"impiego medico ben noto" di cui all'articolo 10a, facendo affidamento su adeguati dati della letteratura scientifica di un altro prodotto simile, Nanocoll.

Durante la procedura di mutuo riconoscimento (MRP), gli Stati membri Svezia e Francia hanno sollevato importanti timori riguardo al fatto che, considerata la variabilità fra i lotti, non è possibile, da un punto di vista qualitativo, trarre conclusioni in merito alla comparabilità tra Nanotop e Nanocoll. Durante la procedura di deferimento del CMDh che ne è conseguita, non è stato possibile raggiungere un consenso, poiché la Svezia ha avanzato l'obiezione secondo cui l'importanza della variabilità dei lotti per la distribuzione e la captazione di Nanotop nei linfonodi, così come le sue implicazioni cliniche, non erano state adeguatamente affrontate, dato che anche una piccola differenza di efficacia potrebbe rappresentare un potenziale rischio grave per la salute pubblica. Il CMDh ha quindi deferito la questione al CHMP tramite una procedura di deferimento ai sensi dell'art. 29(4).

A causa della divergenza di opinioni nell'interpretazione dei dati relativi alla distribuzione granulometrica all'interno dei limiti definiti relativamente all'efficacia, è stato avviato questo deferimento al fine di valutare l'importanza della variabilità fra i lotti per la distribuzione e la captazione di Nanotop nei linfonodi, e il suo eventuale impatto sull'efficacia. Dal momento che i riferimenti bibliografici inclusi in questa presentazione erano studi condotti con Nanocoll, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito argomentazioni a sostegno della pertinenza di questi dati per Nanotop.

È stato dimostrato che la composizione qualitativa e quantitativa del medicinale Nanotop è uguale rispetto al prodotto di confronto Nanocoll.

Sono stati stabiliti limiti granulometrici superiori per le procedure di rilevazione dei LS utilizzate in Europa ed è stato dimostrato che il criterio di accettabilità di almeno il 95% di particelle con diametro ≤ 80 nm è stato soddisfatto da tutti i lotti di Nanotop. Durante lo sviluppo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha esaminato a fondo la distribuzione granulometrica inferiore a 80 nm e ha creato "gruppi granulometrici". Sono stati utilizzati filtri con dimensioni dei pori di 15 nm, 30 nm, 50 nm e 80 nm. Il range granulometrico di Nanotop corrisponde a quello di Nanocoll.

In risposta all'obiezione secondo cui vi è una differenza nell'oscillazione dei dati tra Nanotop e Nanocoll, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati per dimostrare che le oscillazioni osservate sono paragonabili e che la distribuzione dei gruppi granulometrici è paragonabile tra Nanotop e Nanocoll. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che le oscillazioni in sé non sono clinicamente rilevanti e, pertanto, è improbabile che le differenze fra tali oscillazioni costituiscano un rischio per la salute pubblica.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sui lotti di Nanocoll e Nanotop, che sono stati analizzati in quattro giorni (sei lotti) e nello stesso giorno. I dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio avvalorano l'idea che la variabilità può diminuire quando i lotti vengono analizzati in un arco di tempo più breve. Questi dati di supporto aggiuntivi sono stati ritenuti accettabili dal CHMP al fine di dimostrare che la distribuzione granulometrica per i range studiati, nonché la variabilità fra i lotti, rientrano nello stesso intervallo di Nanocoll, il prodotto citato nella letteratura presentata.

Come accennato in precedenza, l'efficacia dell'albumina colloidale marcata con Tc-99m sta nella capacità di identificare il primo LS drenante. Una volta somministrata tale sostanza, il passaggio del tracciante attraverso il sistema linfatico viene registrato mediante tecniche di imaging. Se le particelle iniettate per via sottocutanea sono troppo piccole, esse "attraversano" il sistema linfatico con eccessiva rapidità e scompaiono prima che sia possibile applicare le tecniche di imaging. Viceversa, se le particelle sono troppo grandi, restano per lo più intrappolate nella sede dell'iniezione e necessitano di un tempo eccessivo per il passaggio verso i linfonodi, rendendo la procedura non fattibile. Sulla base di queste considerazioni, è stato stabilito un range granulometrico ottimale per la rilevazione del LS.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha discusso i range granulometrici e le loro implicazioni per la pratica clinica in generale, con riferimento alle linee guida cliniche. I caratteri qualitativi pertinenti, inclusi i limiti granulometrici superiori, sono definiti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) principale europeo per Tc-99m albumina microcolloidale (nm), nelle relative linee guida di trattamento nazionali ed europee^{1,2,3} e nell'RCP dei medicinali approvati (ad es. Nanocoll) e sono stati citati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, l'esperto clinico del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara che un'eventuale variabilità della granulometria all'interno del range specificato di Nanotop (≤ 80 nm di almeno il 95% delle particelle) non è di rilievo per l'esito clinico.

L'albumina sierica umana (HSA) nanocolloidale ha la prerogativa di essere costituita da particelle più piccole rispetto ad altri agenti colloidali per la rilevazione del LS. Il *range granulometrico* è, a tale riguardo, il parametro fondamentale che caratterizza il particolare composto, poiché i colloidi di piccole dimensioni consentono di identificare un maggiore numero di linfonodi sentinella, con un'elevata significatività statistica⁴. Finora nessuno studio ha approfondito gli effetti clinici della variabilità che si verifica all'interno del range granulometrico dell'HSA nanocolloidale (da 0 a 80 nm).

In considerazione della granulometria e dei range granulometrici discussi in precedenza, il CHMP ha ritenuto Nanotop paragonabile a Nanocoll, il prodotto richiamato nella letteratura presentata, e pertanto era del parere che non si prevedesse un impatto sull'efficacia clinica.

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.