

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	(Sugalvotas pavadinimas) Pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Vartojimo būdas
Jungtinė Karalystė		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Rinkinys radiofarmaciniam preparatui	Leisti po oda

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Mokslinės išvados

Nanotop ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Nanotop yra diagnostinis radioaktyviojo preparato rinkinys, kuriame yra denatūruoto žmogaus serumo albumino (ŽSA); ŽSA radioaktyviai pažymėjus natrio pertechnetato (^{99m}Tc) tirpalu, susidaro technecio (^{99m}Tc) nanokoloidas.

Technecio (^{99m}Tc) nanokoloidas naudojamas siekiant ištirti limfinės sistemos ypatumus, visų pirma nustatyti sarginius limfmazgius sergant krūties vėžiu ir piktybine melanoma.

Tc-99m albumino koloido veiksmingumas pasireiškia gebėjimu atpažinti pirmą drenuojantį sarginį limfmazgį. Suleidus Tc-99m albumino koloido, vaizdo gavimo įranga fiksuojamas radioaktyviojo izotopų žymeklio judėjimas limfine sistema.

Paraiška gauti Nanotop 0.5 mg radioaktyviojo preparato rinkinio (liofilizato injekcinei suspensijai) rinkodaros leidimą savitarpio pripažinimo procedūros būdu buvo pateikta remiantis 2011 m. gruodžio 8 d. Vokietijos suteiktu rinkodaros leidimu. Pateiktos paraiškos gauti rinkodaros leidimą teisinis pagrindas buvo 10a straipsnyje numatytas „platus vaistinio preparato vartojimas“, pagrįstas atitinkamais mokslinėje literatūroje pateiktais kito panašaus preparato Nanocoll tyrimų duomenimis.

Savitarpio pripažinimo procedūros metu valstybės narės Švedija ir Prancūzija iškėlė svarbių rūpestį keliančių klausimų: jų teigimu, atsižvelgiant į serijų kintamumą, daryti išvados, kad kokybės požiūriu Nanotop ir Nanocoll yra panašūs, negalima. Vėliau pradėtos kreipimosi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)) procedūros metu susitarti nepavyko, nes Švedija neatsisakė savo prieštaravimų, laikydamosi nuomonės, jog serijų kintamumas yra svarbus Nanotop pasiskirstymui ir įsisavinimui limfmazgiuose ir teigdama, kad vertinant paraišką, nebuvo tinkamai atsižvelgta į klinikines serijų kintamumo pasekmes, nes net ir nedidelis veiksmingumo skirtumas gali kelti galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Todėl CMD(h) perdavė šį klausimą svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) pagal 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą.

Dėl skirtingų nuomonių vertinant duomenis, susijusius su dalelių dydžio pasiskirstymu nustatytame veiksmingumo intervale, buvo pradėta ši kreipimosi procedūra, kurios metu siekta įvertinti serijų kintamumo svarbą Nanotop pasiskirstymui ir įsisavinimui limfmazgiuose bei nustatyti, ar tai gali turėti įtaką veiksmingumui. Kadangi kartu su paraiška pateikti informacijos šaltiniai buvo tyrimai, atlikti su Nanocoll, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė argumentų, patvirtinančių, kad šie duomenys yra aktualūs Nanotop.

Buvo įrodyta, kad kokybinė ir kiekybinė vaistinio preparato Nanotop sudėtis yra tokia pati, kaip palyginamojo preparato Nanocoll.

Europoje yra nustatytos sarginių limfmazgių nustatymo procedūroms taikytinos viršutinės dalelių dydžio ribos ir įrodyta, kad visos Nanotop serijos atitiko priimtino kriterijų (ne mažiau kaip 95 % dalelių diametras turėjo būti ≤ 80 nm). Kūrimo programos metu rinkodaros leidimo turėtojas išanalizavo mažesnių kaip 80 nm dalelių pasiskirstymą pagal dydį ir sugrupavo jas pagal dydį. Buvo naudojami 15, 30, 50 ir 80 nm porų dydžio filtrai. Nanotop dalelių dydžio intervalas atitinka Nanocoll dalelių dydžio ribas.

Atsakydamas į prieštaraujančios valstybės narės teiginį, kad Nanotop ir Nanocoll duomenų svyravimai skiriasi, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė duomenų, siekdamas įrodyti, kad nustatyti svyravimai yra panašūs ir kad Nanotop ir Nanocoll dalelių pasiskirstymas dydžio grupėse yra panašus. Rinkodaros

leidimo turėtojas teigė, kad šie duomenų svyravimai nėra savaime kliniškai svarbūs, todėl tokių svyravimų skirtumai neturėtų kelti pavojaus visuomenės sveikatai.

Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė duomenų apie analizuotas per keturias dienas (šešios serijos) ir tą pačią dieną išleistas Nanocoll ir Nanotop serijas. Rinkodaros leidimo turėtojo pateikti duomenys patvirtina nuomonę, kad kintamumas gali būti mažesnis, jei serijos analizuojamos trumpesnį laiką. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas laikėsi nuomonės, kad šių papildomų pagalbinių duomenų pakanka siekiant įrodyti, kad Nanotop dalelių pasiskirstymas pagal dydį tirtuose dydžio intervaluose ir jo serijų kintamumas patenka į tą patį intervalą, kaip pateiktoje literatūroje nurodyto preparato Nanocoll.

Kaip minėta pirmiau, Tc-99m albumino koloido veiksmingumas pasireiškia gebėjimu atpažinti pirmą drenuojantį sarginį limfmazgį. Suleidus Tc-99m albumino koloido, vaizdo gavimo įrangą fiksuojamas radioaktyviojo izotopų žymeklio judėjimas limfine sistema. Jeigu po oda sušvirkštos dalelės pernelyg mažos, jos „prabėga“ limfine sistema pernelyg greitai ir pranyksta prieš pradėdant tyrimą vaizdo gavimo įrangą. Kita vertus, jeigu dalelės pernelyg didelės, jos daugiausia įstrigtų injekcijos vietoje ir reikėtų pernelyg daug laiko, kad jos nukeliautų iki limfmazgių, o tai nepraktiška. Remiantis šiais duomenimis, buvo nustatytas optimalus ieškant sarginio limfmazgio taikytinas dalelių dydžio intervalas.

Rinkodaros leidimo turėtojas, remdamasi klinikinėmis gairėmis, aptarė dalelių dydžio intervalus ir jų taikymą klinikinėje praktikoje. Atitinkami kokybės ypatumai, įskaitant viršutines dalelių dydžio ribas, apibrėžti Europos pagrindinėje Tc-99m albumino mikrokoloido (nm) preparato charakteristikų santraukoje, atitinkamose Europos ir nacionalinėse gydymo gairėse^{1,2,3} ir patvirtintų preparatų (pvz., Nanocoll) preparato charakteristikų santraukoje; rinkodaros leidimo turėtojas paminėjo šią informaciją. Be to, rinkodaros leidimo turėtojo klininių tyrimų ekspertas teigia, kad Nanotop dalelių dydžio kintamumas nurodytame intervale (ne mažiau kaip 95 % dalelių turi būti ≤ 80 nm) nesvarbus klinikiams rezultatams.

ŽSA nanokoloidas dažniausiai būna sudarytas iš mažesnių nei kitos sarginio limfmazgio nustatymui naudojamos koloidinės medžiagos dalelių. Šiuo požiūriu *dalelių dydžio intervalas* yra svarbiausias tam tikrą junginį apibūdinantis parametras, nes nedidelio dydžio koloidai suteikia galimybę nustatyti daugiau sarginių limfmazgių su dideliu statistiniu reikšmingumu⁴. Lig šiol neatlikta nė vieno tyrimo klinikiniam (0– 80 nm) ŽSA nanokoloido dalelių dydžio intervalo kintamumo poveikiui iširti.

Atsižvelgdamas į pirmiau aptartą dalelių dydį ir dalelių dydžio intervalus, CHMP laikėsi nuomonės, kad Nanotop panašus į pateiktoje literatūroje nurodytą preparatą Nanocoll, todėl dalelių dydžio intervalo kintamumas neturėtų turėti poveikio jo klinikiniam veiksmingumui.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Kadangi

- komitetas apsvairstė pranešimą apie vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Vokietijos inicijuotą kreipimąsi;

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.