

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nanotop un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Nanotop ir diagnostisks radiofarmaceitisks komplekts, kas satur denaturētu cilvēka seruma albumīnu (HSA), kurš pēc radioloģiskas iezīmēšanas ar nātrija pertehnetāta (^{99m}Tc) šķīdumu veido tehnēciju (^{99m}Tc) nanokoloīdu.

Tehnēcija (^{99m}Tc) nanokoloīdu lieto limfātiskās sistēmas īpašību raksturošanai un jo īpaši sargmezglu (SLN) konstatēšanai krūts vēža un ļaundabīgas melanomas gadījumā.

Tc-99m albumīna koloīda iedarbīgumu raksturo spēja atklāt pirmo tā dēvēto drenējošo sargmezglu. Pēc Tc-99m albumīna koloīda ievadīšanas tiek vizualizēta iezīmētā atoma pārvietošanās pa limfātisko sistēmu.

Savstarpējās atzīšanas reģistrācijas apliecības pieteikumu (MAA) *Nanotop* 0,5 mg radiofarmaceitiskā preparāta komplektam/liofilizātam injekciju suspensijas pagatavošanai iesniedza, pamatojoties uz 2011. gada 8. decembrī Vācijā izsniegto reģistrācijas apliecību. Likumīgais pamats reģistrācijas apliecības pieteikumam (MAA) bija 10.a pants par “plaši lietotām zālēm”, pamatojoties uz atbilstošiem zinātniskās literatūras datiem par citu līdzīgu produktu — *Nanocoll*.

Savstarpējās atzīšanas procedūras (MRP) laikā dalībvalstis Zviedrija un Francija izteica būtiskas bažas, ka, ņemot vērā sēriju mainīgumu, nav iespējams izdarīt secinājumu no kvalitātes viedokļa par *Nanotop* un *Nanocoll* salīdzināmību. Turpmākajā CMDh veiktajā pārskatīšanas procedūrā nebija iespējams panākt vienošanos, jo Zviedrija turpināja iebilst, ka nav atbilstošā veidā ņemta vērā sēriju mainīguma nozīmība attiecībā uz *Nanotop* izkliedi un absorbciju limfmezglos, kā arī nav atbilstoši izvērtēta tā klīniskā nozīme, jo pat nelielas iedarbīguma atšķirības varētu radīt potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai. Tādēļ CMDh nosūtīja lietu CHMP izskatīšanai saskaņā ar 29. panta 4. punktu.

Tā kā dati par daļiņu izmēra izkliedi noteiktās robežās saistībā ar iedarbīgumu tika interpretēti dažādi, šo pārskatīšanas procedūru ierosināja, lai novērtētu dažādu sēriju mainīguma nozīmi attiecībā uz *Nanotop* izkliedi un absorbciju limfmezglos, un vai tas varētu ietekmēt iedarbīgumu. Tā kā šajā iesniegumā iekļautās atsauces bija ar *Nanocoll* veiktie pētījumi, reģistrācijas apliecības īpašnieks pamatoja, kādēļ šie dati ir nozīmīgi attiecībā uz *Nanotop*.

Pierādīts, ka *Nanotop* kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs ir tāds pats kā salīdzināmām zālēm *Nanocoll*.

Augšējās daļiņu izmēra robežvērtības sargmezgla noteikšanas procedūrām Eiropas Savienībā ir definētas, un ir pierādīts, ka visas *Nanotop* sērijas atbilst pieņemamības kritērijam, kad vismaz 95 % daļiņu diametrs ir ≤ 80 nm. Izstrādes laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks vērtēja izmēra izkliedi par 80 nm mazākām daļiņām un izveidoja “daļiņu izmēru grupas”. Izmantoja filtrus ar poru izmēru 15 nm, 30 nm, 50 nm un 80 nm. *Nanotop* daļiņu diapazons atbilst *Nanocoll* daļiņu diapazonam.

Atbildot uz iebildumu, ka datu svārstības starp *Nanotop* un *Nanocoll* ir atšķirīgas, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, lai parādītu, ka novērotās svārstības un daļiņu izmēru grupu izkliede starp *Nanotop* un *Nanocoll* ir salīdzināma. Reģistrācijas apliecības īpašnieks argumentēja, ka svārstības kā tādas nav klīniski nozīmīgas un tādēļ atšķirības starp šādām svārstībām nevarētu radīt risku sabiedrības veselībai.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par *Nanocoll* un *Nanotop* sērijām, kas bija analizētas četras dienas (sešas sērijas), kā arī vienā un tai pašā dienā. Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati apliecina pieņēmumu, ka mainīgums var mazināties, ja sērijas analizē īsāku

laika periodu. CHMP uzskatīja, ka šie papildu atbalstošie dati ir pieņemami un pierāda, ka pētītā izmēru diapazonā daļiņu izmēru izkliede, kā arī sēriju mainīgums ir tādā pašā diapazonā kā *Nanocoll*, t. i., zālēm, kas minētas iesniegtajā literatūrā.

Kā minēts iepriekš, Tc-99m albumīna koloīda iedarbīgumu raksturo spēja atklāt pirmo drenējošo sargmezglu. Pēc Tc-99m albumīna koloīda ievadīšanas vizualizē radioaktīvās vielas pārvietošanos pa limfātisko sistēmu. Ja zemādā injicētās daļiņas ir pārāk mazas, tās pārvietojas pa limfātisko sistēmu pārāk ātri un izzūd pirms iespējams pielietot attēldiagnostikas metodes. No otras puses, ja daļiņas ir pārāk lielas, to lielākā daļa paliek injekcijas vietā un limfmezglus šķērso pēc pārāk ilga laika, kas nav praktiski. Ņemot to vērā, sargmezgla atklāšanai ir noteikts optimāls daļiņu izmēru diapazons.

Atsaucoties uz klīniskām vadlīnijām, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iztīrījis daļiņu izmēra diapazonus un to ietekmi uz klīnisko praksi kopumā. Attiecīgie kvalitātes raksturlielumi, tostarp augšējās daļiņu izmēru robežvērtības, ir definētas Tc-99m albumīna mikrokoloīda (nm) Eiropas galvenajā zāļu aprakstā, atbilstošās Eiropas un valstu ārstēšanas vadlīnijās^{1,2,3} un reģistrēto līdzekļu (piemēram, *Nanocoll*) zāļu aprakstos, kā arī tos ir citējis reģistrācijas apliecības īpašnieks. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieka klīniskais eksperts norāda, ka daļiņu izmēra mainīgums norādītajā *Nanotop* diapazonā (vismaz 95 % daļiņu ≤ 80 nm) nav nozīmīgs klīniskam iznākamam.

Cilvēka seruma albumīna nanokoloīds ir gatavots no mazākām daļiņām nekā citi koloidālie līdzekļi, ko lieto sargmezgla noteikšanai. Šajā ziņā *daļiņu izmēra diapazons* ir svarīgākais rādītājs, kas raksturo konkrēto savienojumu, jo maza izmēra koloīdi ļauj atklāt vairāk sargmezglu ar augstu statistisko ticamību⁴. Pētījumi, kuros būtu pētīta cilvēka seruma albumīna nanokoloīda mainīguma daļiņu izmēru diapazonā (no 0 līdz 80 nm) klīniskā ietekme, līdz šim nav veikti.

Ņemot vērā daļiņu izmēru un iepriekš iztīrāto daļiņu izmēru diapazonu, CHMP uzskatīja, ka *Nanotop* ir salīdzināms ar *Nanocoll* — līdzekli, kas minēts iesniegtajā literatūrā, — un ka tādēļ ietekme uz klīnisko iedarbīgumu nav paredzama.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Vācijas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārskatīšanas procedūru;
- Komiteja pārskatīja bibliogrāfiskos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks bija iesniedzis par iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai saistībā ar ietekmi, ko novērotā sēriju mainība rada uz *Nanotop* iedarbīgumu salīdzinājumā ar iesniegtajā literatūrā pieminēto līdzekli *Nanocoll*;
- Komiteja uzskatīja, ka, veicot turpmāku analīzi apstiprinošajiem datiem, kas iegūti par *Nanotop* un *Nanocoll* papildu sērijām, attiecīgi pierādīts, ka daļiņu izmēru izkliede pētītajā izmēru diapazonā, kā arī *Nanotop* sēriju mainīgums atbilst tādām pašām diapazonam kā *Nanocoll* gadījumā;
- tādēļ Komiteja secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir atbilstoši pierādījis, ka *Nanotop* ir salīdzināms ar *Nanocoll* un ka līdz ar to ietekme uz klīnisko iedarbīgumu nav gaidāma.

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.