

Anness II

Konkluzjonijet xjentifiċi u raġunijet għal opinjoni pożittiva

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Nanotop u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Nanotop huwa tagħmir radjufarmaċewtiku dijanjostiku li fih albumina tas-serum uman denaturata (HSA), li wara li tiġi radjutikkettata b'soluzzjoni ta' Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) twassal għal Technetium (^{99m}Tc) Nanocolloid.

Technetium (^{99m}Tc) Nanocolloid jintuża biex jikkarakterizza l-karatteristiċi tas-sistema limfatika u b'mod partikolari l-iskoperta ta' glandoli limfatiċi sentinella (SLN) fil-kanċer tas-sider u melanoma malinna.

L-effikaċja ta' kollojdi tal-albumina Tc-99m hija l-kapaċità li jidentifika l-ewwel SLN li jitneħħa. Ladarba jingħata l-kollojdi tal-albumina Tc-99m, il-passaġġ tat-tracer minn ġos-sistema limfatika jiġi reġistrat permezz ta' immaġini.

L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) b'rikonoxximent reċiproku għal Nanotop 0.5 mg, tagħmir għal preparazzjoni radjufarmaċewtika / lyophilisate għal sospensjoni għall-injezzjoni kienet ipprezentata abbażi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mogħtija mill-Ġermanja fit-8 ta' Diċembru 2011. Il-bażi legali għall-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) ipprezentata kienet l-Artikolu 10a "użu stabbilit sew", li tibbaża fuq dejta mil-letteratura xjentifika adegwata ta' prodott ieħor simili, Nanocoll.

Matul il-proċedura ta' rikonnoxximent reċiproku (MRP), l-Istati Membri l-Isvezja u Franza qajmu tħassib serju, li meta wieheď iqis il-varjabbiltà tal-lott, minn perspettiva ta' kwalità ma kienx possibbli li ssir konklużjoni dwar il-komparabbiltà bejn Nanotop u Nanocoll. Matul il-proċedura ta' riferiment tas-CMDh li segwiet, ma seta' jintlaħaq l-ebda kunsens peress li l-Isvezja sostniet l-oġġezzjoni tagħha li l-importanza tal-varjabbiltà tal-lott għad-distribuzzjoni u t-teħid ta' Nanotop fin-nodi limfatiċi, kif ukoll l-implikazzjonijiet kliniċi tiegħu ma kinux ġew indirizzati b'mod adegwat, peress li anke differenza żgħira fl-effikaċja tista' tirrappreżenta riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika. Għalhekk is-CMDh irrefera l-kwistjoni lis-CHMP permezz ta' proċedura ta' riferiment skont l-Art 29(4).

Minħabba fehmiet differenti fl-interpretazzjoni tad-dejta relatata mad-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli fil-limiti definiti rilevanti għall-effikaċja, dan ir-riferiment ingħata bidu biex jevalwa l-importanza tal-lott għall-varjabbiltà tal-lott għad-distribuzzjoni u t-teħid ta' Nanotop fin-nodi limfatiċi, u jekk dan jistax ikollu impatt fuq l-effikaċja. Peress li r-referenzi inklużi f'din is-sottomissjoni kienu studji li saru b'Nanocoll, il-MAH ipprova argumenti li din id-dejta hija rilevanti għal Nanotop.

Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-prodott mediċinali Nanotop intweriet li kienet l-istess meta mqabbla mal-prodott komparatur Nanocoll.

Il-limiti massimi tad-daqs tal-partikoli għal proċeduri ta' skoperti ta' SLN użati fl-Ewropa ġew stabbiliti u l-kriterji ta' aċċettazzjoni li mill-inqas 95% tal-partikoli jkollhom dijametru ta' ≤ 80 nm intwerew li kienu ntlaħqu mil-lottijiet kollha ta' Nanotop. Matul l-iżvilupp, il-MAH investiga d-distribuzzjoni ta' daqs taħt 80 nm u ħoloq "gruppi ta' daqsijiet ta' partikoli". Filtri f'15 nm, 30 nm, 50 nm u daqs tal-pori tal-filtri ta' 80 nm intużaw. Il-firxa tal-partikoli ta' Nanotop tikkorrispondi għal dik ta' Nanocoll.

Bi twegiba għall-oġġezzjoni li hemm differenza fil-varjazzjoni tad-dejta bejn Nanotop u Nanocoll, il-MAH ipprova dejta biex juri li l-varjazzjonijiet osservati huma komparabbli u li d-distribuzzjoni tal-grupp tad-daqs tal-partikoli hija komparabbli bejn Nanotop u Nanocoll. Il-MAH argumenta li l-varjazzjonijiet per se mhumiex klinikament rilevanti u għalhekk differenzi bejn dawn il-varjazzjonijiet mhux probabbli li jgħolqu riskju għas-saħħa pubblika.

Barra minn hekk il-MAH ipprova dejta dwar lottijiet ta' Nanocoll u Nanotop li kienu analizzati fuq erbat ijiem (sitt lottijiet), u fl-istess jum. Id-dejta pprovduta mill-MAH tappoġġa l-idea li l-varjabbiltà tista' tonqos meta l-lottijiet jiġu analizzati fuq perjodu iqsar ta' żmien. Din id-dejta addizzjonali ta' appoġġ kienet meqjusa aċċettabbli mis-CHMP biex turi li d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli għall-firxiet ta' daqsijiet studjati kif ukoll il-varjabbiltà tal-lott hija fl-istess firxa bħal Nanocoll, il-prodott imsemmi fil-letteratura ppreżentata.

Kif imsemmi qabel, l-effikaċja ta' kollojdi tal-albumina Tc-99m hija l-kapaċità li jidentifika l-ewwel SLN li jitneħħa. Ladarba jingħata l-kollojdi tal-albumina Tc-99m, il-passaġġ tat-tracer minn ɣos-sistema limfatika jiġi registrat permezz ta' immaġini. Jekk il-partikoli injettati taħt il-ġilda jkunu żgħar wisq "jgħaddu" mis-sistema limfatika malajr wisq u jisparixxu qabel ma jkunu jistgħu jiġu applikati t-tekniki ta' immaġini. Min-naħa l-oħra, jekk il-partikoli jkunu kbar wisq jibqgħu maqbuda fis-sit tal-injezzjoni u jeħtieġu wisq ħin biex jgħaddu fin-nodi limfatiċi, li mhuwiex prattiku. Abbażi ta' dan, giet stabbilita firxa ta' daqs ottimali tal-partikoli għall-iskoperta ta' SLN.

Il-MAH iddiskuta l-firxiet tad-daqsijiet tal-partikoli u l-implikazzjoni tagħha għall-prattika klinika ingenerali, b'referenza għal linji gwida kliniċi. L-attributi ta' kwalità rilevanti fosthom il-limiti massimi tad-daqs tal-partikoli huma definiti fis-sommarju prinċipali Ewropew tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) għal Albumin Microcolloid Tc-99m (nm), fil-Linji Gwida ta' Kura Ewropej u nazzjonali rilevanti^{1,2,3} u fl-SmPC tal-prodotti approvati (eż. Nanocoll) u ġew ikkwotati mill-MAH. Barra minn hekk l-espert kliniku tal-MAH jiddikjara li kull varjabbiltà fid-daqs tal-partikoli fil-firxa speċifikata ta' Nanotop (≤ 80 nm ta' mill-inqas 95% tal-partikoli) mhijiex rilevanti għar-riżultat kliniku.

In-nanocolloid HSA għandu l-prerogattiva li huwa magħmul minn partikoli iżgħar mill-aġenti kollojdali oħra għall-iskoperta ta' SLN. F'dan ir-rigward il-firxa tad-daqs tal-partikoli hija l-parametru kruċjali li jikkarakterizza l-kompost partikulari peress li kollojdi ta' daqs żgħir jippermettu l-identifikazzjoni ta' għadd akbar ta' nodi limfatiċi sentinella b'sinifikat statistiku għoli⁴. S'issa ma kien hemm l-ebda studji li investigaw l-effetti kliniċi ta' varjabbiltà li sseħħ fil-firxa tad-daqs tal-partikoli tan-nanocolloid HSA (ta' 0 sa 80 nm).

Wara li qies id-daqs tal-partikoli u l-firxa tad-daqs tal-partikoli diskussi hawn fuq, is-CHMP kien tal-fehma li Nanotop huwa komparabbli għal Nanocoll - il-prodott imsemmi fil-letteratura ppreżentata, u li għalhekk mhuwiex mistenni li jkun hemm impatt fuq l-effikaċja klinika.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdija mill-Ġermanja skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat irreveda d-dejta biblijografika ppreżentata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biex jindirizza r-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward tal-impatt tal-varjabbiltà osservata tal-lott fuq l-effikaċja ta' Nanotop meta mqabbel ma' Nanocoll, li huwa l-prodott imsemmi fil-letteratura ppreżentata.

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.

- Il-Kumitat kien tal-fehma li analiżi ulterjuri tad-dejta ta' appoġġ minn lottijiet addizzjonali ta' Nanotop u Nanocoll uriet b'mod aċċettabbli li d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli għall-firxiet tad-daqsijiet studjati kif ukoll il-varjabbiltà tal-lott għal Nanotop hija fl-istess firxa bħal Nanocoll.
- Għalhekk il-Kumitat ikkonkluda li l-MAH wera b'mod sodisfaċenti li Nanotop huwa komparabbli ma' Nanocoll, u li għalhekk mhuwiex mistenni li jkun hemm impatt fuq l-effikaċja klinika.

Is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għaliha s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali li nkisbu waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III ta' din l-Opinjoni għal Nanotop u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I).