

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Nanotop en verwante namen (zie bijlage I)

Nanotop is een diagnostische radiofarmaceutische kit die gedenatureerd humaan serumalbumine (HSA) bevat, die na radioactief labelen met een oplossing van natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) resulteert in technetium- (^{99m}Tc -)nanocolloïde.

Technetium- (^{99m}Tc -)nanocolloïde wordt gebruikt om het lymfestelsel te karakteriseren en met name om metastasen in de schildklier (SLN) te detecteren bij borstkanker en maligne melanomen.

Met behulp van Tc-99m-albuminecolloïde is het mogelijk de eerste afvoerende SLN op te sporen. Na toediening van het Tc-99m-albuminecolloïde wordt de passage van de merkstof door het lymfestelsel vastgelegd door middel van een scan.

De vergunningaanvraag via wederzijdse erkenning voor Nanotop 0,5 mg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat / lyofilisaat voor suspensie voor injectie werd ingediend op basis van de toelating door Duitsland op 8 december 2011. De juridische grondslag voor de ingediende vergunningaanvraag via wederzijdse erkenning was artikel 10, onder a) "well established use" (algemeen gebruik in de medische praktijk) op basis van passende wetenschappelijke literatuurgegevens van een vergelijkbaar middel, Nanocoll.

Tijdens de procedure van wederzijdse erkenning uitten de lidstaten Zweden en Frankrijk hun bezorgdheid over het feit dat het in verband met de variabiliteit tussen batches vanuit een kwaliteitsoogpunt niet mogelijk was conclusies te trekken over de vergelijkbaarheid van Nanotop met Nanocoll. Tijdens de verwijzingsprocedure van de CMD(h) die volgde, kon geen overeenstemming worden bereikt, omdat Zweden bij zijn bezwaar bleef dat het belang van de variabiliteit tussen batches voor de distributie en opname van Nanotop in lymfeknopen alsook de klinische implicaties niet afdoende zijn behandeld, aangezien zelfs een klein verschil in werkzaamheid een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid kan inhouden. De CMD(h) verwees de kwestie daarom naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4.

Vanwege verschillende opvattingen over de interpretatie van de gegevens met betrekking tot de deeltjesgrootteverdeling binnen de gedefinieerde limieten die relevant zijn voor de werkzaamheid, werd deze verwijzingsprocedure in gang gezet om het belang van de variabiliteit tussen batches voor de distributie en opname van Nanotop in lymfeknopen vast te stellen en te beoordelen of de werkzaamheid hierdoor kan worden beïnvloed. Aangezien de in deze aanvraag opgenomen verwijzingen met Nanocoll uitgevoerde onderzoeken betroffen, droeg de vergunninghouder argumenten aan dat deze gegevens relevant zijn voor Nanotop.

De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het geneesmiddel Nanotop bleek gelijk te zijn aan die van het vergelijkingsmiddel Nanocoll.

De bovenlimieten van de deeltjesgrootte voor de detectieprocedures voor SLN-metastasen die in Europa worden gehanteerd, zijn vastgesteld en alle batches Nanotop bleken te voldoen aan het acceptatiecriterium dat ten minste 95% van de deeltjes een diameter ≤ 80 nm heeft. Tijdens de ontwikkeling keek de vergunninghouder naar de grootteverdeling van deeltjes kleiner dan 80 nm en werden groepen gevormd op basis van de deeltjesgrootte. Er werden filters voor de filterporiegrootten 15 nm, 30 nm, 50 nm en 80 nm gebruikt. Het bereik van de deeltjes bij Nanotop komt overeen met dat van Nanocoll.

In antwoord op het bezwaar dat de fluctuatie van gegevens van Nanotop afwijkt van die van Nanocoll overlegde de vergunninghouder gegevens om aan te tonen dat de waargenomen fluctuaties vergelijkbaar zijn en dat de verdeling over de groepen op basis van de deeltjesgrootte bij Nanotop vergelijkbaar is met die van Nanocoll. De vergunninghouder stelde dat de fluctuaties op zich niet klinisch relevant zijn en dat verschillen tussen dergelijke fluctuaties derhalve waarschijnlijk geen risico voor de volksgezondheid inhouden.

Bovendien heeft de vergunninghouder gegevens ingediend over batches Nanocoll en Nanotop die op vier dagen (zes batches) en op dezelfde dag geanalyseerd werden. De door de vergunninghouder ingediende gegevens ondersteunen het idee dat de variabiliteit kan afnemen wanneer batches gedurende een kortere periode worden geanalyseerd. Het CHMP achtte deze aanvullende ondersteunende gegevens aanvaardbaar als bewijs dat de deeltjesgrootteverdeling voor de onderzochte grootten en de variabiliteit tussen batches in hetzelfde bereik vallen als bij Nanocoll, het middel waarnaar wordt verwezen in de overgelegde literatuur.

Zoals hierboven aangegeven, is het met behulp van Tc-99m-albuminecolloïde mogelijk de eerste afvoerende SLN op te sporen. Na toediening van het Tc-99m-albuminecolloïde wordt de passage van de merkstof door het lymfestelsel vastgelegd door middel van een scan. Indien de subcutaan geïnjecteerde deeltjes te klein zijn, doorlopen ze het lymfestelsel te snel en zijn ze verdwenen voordat beeldvormingstechnieken kunnen worden toegepast. Als de deeltjes daarentegen te groot zijn, blijven ze grotendeels vastgehouden op de injectieplaats en hebben ze te veel tijd nodig om zich naar de lymfeknopen te verplaatsen, wat niet praktisch is. Op basis hiervan is een optimaal deeltjesgroottebereik voor SLN-detectie vastgesteld.

De vergunninghouder heeft de deeltjesgroottebereiken en de implicaties ervan voor de klinische praktijk in het algemeen besproken in het kader van klinische richtsnoeren. De relevante kwaliteitskenmerken waaronder bovenlimieten van de deeltjesgrootte worden gedefinieerd in de Europese samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor Tc-99m-albuminemicrocolloïde (nm), in de relevante Europese en nationale richtsnoeren voor behandeling^{1,2,3} en in de samenvatting van de productkenmerken van de goedgekeurde middelen (bijv. Nanocoll) en zijn door de vergunninghouder aangehaald. Bovendien stelt de klinisch deskundige van de vergunninghouder dat de variabiliteit in deeltjesgrootte binnen het gespecificeerde bereik van Nanotop (ten minste 95% van de deeltjes ≤ 80 nm) niet relevant is voor de klinische uitkomst.

Het HSA-nanocolloïde biedt als voordeel dat het bestaat uit deeltjes die kleiner zijn dan andere colloïdale middelen voor SLN-detectie. Het *deeltjesgroottebereik* is in dit opzicht de cruciale parameter die de specifieke verbinding karakteriseert aangezien kleine colloïden de identificatie van een groter aantal schildwachtklieren met een hoge statistische significantie mogelijk maken⁴. Er is tot nu toe geen onderzoek uitgevoerd naar de klinische effecten van de variabiliteit die optreedt binnen het deeltjesgroottebereik van HSA-nanocolloïde (van 0 tot 80 nm).

Gelet op de hiervoor besproken deeltjesgrootte en deeltjesgroottebereiken was het CHMP derhalve van oordeel dat Nanotop vergelijkbaar is met Nanocoll - het middel waarnaar wordt verwezen in de literatuur - en dat derhalve geen effect op de klinische werkzaamheid verwacht wordt.

¹ Buscombe e.a. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007) 34:2154.

² Chakera e.a. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:1713.

³ Giammarile e.a. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 2 okt.

⁴ Leidenius MH, e.a. 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.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door Duitsland in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen;
- het CHMP de bibliografische gegevens heeft bestudeerd die door de houder van de handelsvergunning werden ingediend over het mogelijke ernstige risico voor de volksgezondheid voor wat betreft het effect van de waargenomen variabiliteit tussen batches op de werkzaamheid van Nanotop ten opzichte van Nanocoll, het middel waarnaar wordt verwezen in de overgelegde literatuur;
- het CHMP van oordeel was dat nadere analyse van de ondersteunende gegevens van aanvullende batches Nanotop en Nanocoll voldoende aangetoond hebben dat de deeltjesgrootteverdeling voor de onderzochte groottebereiken en de variabiliteit tussen batches voor Nanotop in hetzelfde bereik vallen als voor Nanocoll;
- het CHMP derhalve concludeerde dat de vergunninghouder voldoende had aangetoond dat Nanotop vergelijkbaar is met Nanocoll en dat derhalve geen effect op de klinische werkzaamheid verwacht wordt;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunning te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij dit advies voor Nanotop en verwante namen (zie bijlage I).