

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy wydania pozytywnej opinii

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Nanotop i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Nanotop jest diagnostycznym zestawem radiofarmaceutycznym zawierającym zdenaturowaną ludzką albuminę surowicy krwi (HSA), z której po znakowaniu radioizotopowym za pomocą roztworu nadtechnecjanu sodowego (^{99m}Tc) otrzymuje się nanokoloid znakowany technetem (^{99m}Tc).

Nanokoloid znakowany technetem (^{99m}Tc) jest stosowany do oceny właściwości układu chłonnego, a w szczególności do wykrywania węzłów chłonnych wartowniczych (ang. sentinel lymph node, SLN) w przypadkach raka piersi i czerniaka złośliwego.

Skuteczność koloidu albuminowego znakowanego Tc-99m polega na jego zdolności do identyfikacji pierwszego SLN na drodze spływu chłonki z ogniska nowotworowego. Po rozproszczeniu koloidu albuminowego znakowanego Tc-99m droga wskaźnika przez układ chłonny jest rejestrowana za pomocą technik obrazowania.

Wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze wzajemnego uznania (MAA) dotyczący zestawu do przygotowania preparatu radiofarmaceutycznego / liofilizatu do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań Nanotop 0,5 mg został przedłożony na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanego przez Niemcy w dniu 8 grudnia 2011 r. Podstawę prawną dla przedłożonego wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze wzajemnego uznania (MAA) stanowił art. 10a „ugruntowane zastosowanie” w oparciu o odpowiednie dane z piśmiennictwa naukowego dotyczące podobnego produktu, Nanocoll.

W trakcie procedury wzajemnego uznania (MRP) państwa członkowskie Szwecja i Francja wniosły poważne zastrzeżenia dotyczące tego, że biorąc pod uwagę zmienność partii, z punktu widzenia jakości nie można było wyciągnąć wniosków dotyczących porównywalności produktów Nanotop i Nanocoll. W trakcie procedury arbitrażowej CMDh nie osiągnięto konsensusu, ponieważ Szwecja utrzymała swoje zastrzeżenia w sprawie znaczenia zmienności partii dla dystrybucji i wchłaniania produktu Nanotop w węzłach chłonnych oraz w sprawie niewystarczającego zbadania jego skutków klinicznych z uwagi na fakt, że nawet niewielkie różnice w skuteczności mogą stanowić potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia publicznego. W związku z tym CMDh skierował sprawę do CHMP w ramach procedury arbitrażowej zgodnej z art. 29 ust. 4.

Z uwagi na różnice w interpretacji danych dotyczących rozkładu rozmiaru cząstek w zdefiniowanych granicach w odniesieniu do skuteczności wszczęto procedurę arbitrażową w celu oceny znaczenia zmienności pomiędzy partiami dla dystrybucji i wchłaniania produktu Nanotop w węzłach chłonnych oraz ewentualnego wpływu tej zmienności na jego skuteczność. Ponieważ przedłożone piśmiennictwo dotyczyło produktu Nanocoll, podmiot odpowiedzialny postulował uznanie tych danych za odpowiednie także dla produktu Nanotop.

Wykazano, że skład jakościowy i ilościowy produktu leczniczego Nanotop jest taki sam jak produktu porównawczego Nanocoll.

Ustalono górną granicę rozmiaru cząstek dla procedur wykrywania węzłów chłonnych wartowniczych stosowanych w Europie i wszystkie partie produktu Nanotop spełniały kryterium dopuszczalności zakładające zawartość co najmniej 95% cząstek o średnicy ≤ 80 nm. Opracowując produkt, podmiot odpowiedzialny zbadał rozkład rozmiaru cząstek o średnicy poniżej 80 nm i utworzył „grupy rozmiarów cząstek”. Zastosowano filtry o średnicy porów 15 nm, 30 nm, 50 nm i 80 nm. Zakres rozmiaru cząstek produktu Nanotop odpowiada zakresowi produktu Nanocoll.

W odpowiedzi na zastrzeżenie dotyczące różnic we fluktuacji danych pomiędzy produktami Nanotop i Nanocoll podmiot odpowiedzialny dostarczył dane wskazujące na porównywalność obserwowanych fluktuacji oraz rozkładu grup rozmiarów cząstek tych produktów. Podmiot odpowiedzialny argumentował, że fluktuacje jako takie nie są istotne klinicznie i w związku z tym różnice pomiędzy nimi nie powinny stanowić ryzyka dla zdrowia publicznego.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny dostarczył dane dotyczące partii produktów Nanocoll i Nanotop, które przeanalizowano w ciągu czterech dni (sześć partii) oraz w ciągu tego samego dnia. Dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny potwierdzają pogląd, że zmienność może być mniejsza w przypadku, gdy partie są analizowane w krótszym czasie. Te dodatkowe dane zostały uznane przez CHMP za dopuszczalne w celu wykazania, że rozkład rozmiaru cząstek w przypadku badanych zakresów rozmiarów, a także zmienność między partiami mają taki sam zakres jak w przypadku produktu Nanocoll, którego dotyczy przedłożone piśmiennictwo.

Jak zaznaczono wcześniej, skuteczność koloidu albuminowego Tc-99m polega na jego zdolności do identyfikacji pierwszego SLN na drodze spływu chłonki z ogniska nowotworowego. Po rozprowadzeniu koloidu albuminowego znakowanego Tc-99m droga wskaźnika przez układ chłonny jest rejestrowana za pomocą technik obrazowania. Jeśli podskórnie wstrzyknięte cząstki są zbyt małe, „przelatują” one przez układ chłonny zbyt szybko i znikają przed ich uchwyceniem za pomocą tych technik. Z drugiej strony, jeśli cząstki są zbyt duże, w większości zostają one uwięzione w miejscu wstrzyknięcia i potrzeba zbyt długiego czasu na ich przejście do węzłów chłonnych, co jest niepraktyczne. W związku z powyższym ustalono optymalny zakres rozmiaru cząstek do wykrywania SLN.

Podmiot odpowiedzialny omówił zakresy rozmiaru cząstek oraz ogólne skutki ich stosowania w praktyce klinicznej w odniesieniu do wytycznych. Istotne atrybuty jakościowe, w tym górna granica rozmiaru cząstek, zostały określone w podstawowej treści europejskiej charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) dla mikrokoloidu albuminowego znakowanego Tc-99m (nm), w europejskich i krajowych wytycznych dotyczących leczenia^{1,2,3} oraz w ChPL zatwierdzonych produktów (np. Nanocoll) i zostały one przytoczone przez podmiot odpowiedzialny. Dodatkowo ekspert kliniczny podmiotu odpowiedzialnego stwierdził, że jakakolwiek zmienność rozmiaru cząstek w zakresie ustalonym dla produktu Nanotop (≤ 80 nm w przypadku co najmniej 95% cząstek) nie ma znaczenia dla wyniku klinicznego.

Nanokoloid HSA składa się z cząstek mniejszych niż w przypadku innych środków koloidowych służących do wykrywania SLN. *Zakres rozmiaru cząstek* jest w tym przypadku decydującym parametrem określającym dany związek, ponieważ koloidy o małych cząstkach pozwalają na identyfikację większej liczby SLN z wysoką istotnością statystyczną⁴. Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących klinicznych skutków zmienności w zakresie rozmiaru cząstek nanokoloidu HSA (od 0 do 80 nm).

Biorąc pod uwagę rozmiar cząstek i zakresy rozmiaru cząstek omówione powyżej, zdaniem CHMP produkt Nanotop jest porównywalny z produktem Nanocoll, którego dotyczy przedłożone piśmiennictwo, w związku z tym nie oczekuje się wpływu na skuteczność kliniczną.

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

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

³ Giammarile i wsp. 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 i wsp. 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.