

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Nanotop a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Nanotop je diagnostická súprava rádiofarmaka obsahujúca denaturovaný ľudský sérový albumín (HSA), z ktorého po označení roztokom rádioaktívnej látky pertechneťatú sodného (^{99m}Tc) vznikne nanokoloid technécia (^{99m}Tc).

Nanokoloid technécia (^{99m}Tc) sa používa na charakterizáciu vlastností lymfatického systému a najmä na detekciu sentinelových lymfatických uzlín (SLN) pri karcinóme prsníka a malígnom melanóme.

Účinnosť koloidu albumínu obsahujúceho Tc-99m spočíva v schopnosti identifikovať prvú drenážnu SLN. Po podaní koloidu albumínu obsahujúceho Tc-99m sa zaznamená prechod stopovacieho izotopu cez lymfatický systém prostredníctvom zobrazovania.

Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh na základe vzájomného uznávania pre liek Nanotop 0,5 mg, súprava na prípravu rádiofarmaka/lyofilizátu na injekčnú suspenziu, bola predložená na základe povolenia na uvedenie na trh vydaného v Nemecku 8. decembra 2011. Právnym základom predloženej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh bol článok 10a „osvedčené používanie“, ktoré sa opiera o príslušné údaje z odbornej literatúry pre iný podobný výrobok, Nanocoll.

Členské štáty Švédsko a Francúzsko vyslovili počas postupu vzájomného uznávania závažné výhrady, že vzhľadom na variabilitu šarží nie je možné z hľadiska kvality vyvodiť záver o porovnateľnosti liekov Nanotop a Nanocoll. Počas konania o postúpenej veci v rámci koordinačnej skupiny CMDh, ktoré nasledovalo, nebolo možné dosiahnuť zhodu, keďže Švédsko trvalo na svojej námietke, že význam variability šarží pre distribúciu a zachytenie lieku Nanotop v lymfatických uzlinách, ako aj klinické dôsledky nemohli byť primerane vyriešené, pretože aj malý rozdiel v účinnosti by mohol predstavovať potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie. Koordinačná skupina CMDh preto predložila túto záležitosť výboru CHMP prostredníctvom konania o postúpenej veci podľa článku 29 ods. 4.

Vzhľadom na odlišné názory na výklad údajov o distribúcii veľkosti častíc v rámci definovaných limitov pre účinnosť sa začalo postúpenie veci na posúdenie významu variability šarží pre distribúciu a zachytenie lieku Nanotop v lymfatických uzlinách a na zistenie toho, či by to mohlo ovplyvniť účinnosť. Keďže odkazy uvedené v tejto žiadosti predstavovali štúdie s liekom Nanocoll, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil argumenty, že tieto údaje sú relevantné pre liek Nanotop.

Preukázalo sa, že kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku Nanotop je rovnaké ako v prípade porovnávacieho výrobku Nanocoll.

Boli stanovené horné limity veľkosti častíc pre postupy detekcie SLN používané v Európe a preukázalo sa, že kritérium prijateľnosti najmenej 95 % častíc s priemerom ≤ 80 nm spĺňajú všetky šarže lieku Nanotop. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúmal počas vývoja distribúciu častíc menších ako 80 nm a vytvoril tzv. skupiny veľkosti častíc. Použili sa filtre s veľkosťou pórov 15 nm, 30 nm, 50 nm a 80 nm. Rozmedzie častíc v lieku Nanotop zodpovedá rozmedziu častíc v lieku Nanocoll.

V odpovedi na námietku, že medzi liekmi Nanotop a Nanocoll je rozdiel vo fluktuácii údajov, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje na preukázanie toho, že pozorované fluktuácie sú porovnateľné a distribúcia skupín častíc podľa veľkosti v liekoch Nanotop a Nanocoll je porovnateľná. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh argumentoval, že fluktuácie samé osebe nie sú klinicky významné a rozdiely medzi takýmito fluktuáciami preto pravdepodobne nepredstavujú riziko pre verejné zdravie.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež údaje o šaržách liekov Nanocoll a Nanotop, ktoré boli analyzované v priebehu štyroch dní (šesť šarží) a v rovnaký deň. Údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, podporujú názor, že variabilita sa môže znížiť, keď sú šarže analyzované v priebehu kratšieho času. Výbor CHMP považoval tieto ďalšie podporné údaje za prijateľné na preukázanie toho, že distribúcia veľkosti častíc pre skúmané rozmedzia veľkosti, ako aj variabilita šarží sú v rovnakom rozmedzí ako v prípade lieku Nanocoll, výrobku, na ktorý odkazuje predložená literatúra.

Ako už bolo uvedené, účinnosť koloidu albumínu obsahujúceho Tc-99m spočíva v schopnosti identifikovať prvú drenážnu SLN. Po podaní koloidu albumínu obsahujúceho Tc-99m sa zaznamená prechod stopovacieho izotopu cez lymfatický systém prostredníctvom zobrazovania. Ak sú častice podané injekčne pod kožu príliš malé, prejdú cez lymfatický systém príliš rýchlo a stratia sa ešte predtým, ako sa môžu použiť zobrazovacie metódy. Na druhej strane, ak sú častice príliš veľké, väčšinou sa zachytia na mieste podania injekcie a potrebujú príliš veľa času na prechod do lymfatických uzlín, čo nie je praktické. Preto sa stanovil optimálny rozsah veľkosti častíc na detekciu SLN.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh diskutoval o rozmedziach veľkosti častíc a dôsledkoch pre všeobecnú klinickú prax s odkazom na klinické usmernenia. Príslušné atribúty kvality vrátane horných limitov veľkosti častíc sú definované v hlavnom európskom súhrne charakteristických vlastností lieku pre mikrokoloidný albumín obsahujúci Tc-99m (nm), v príslušných európskych a vnútroštátnych usmerneniach k liečbe^{1,2,3} a v súhrne charakteristických vlastností lieku pre schválené lieky (napr. Nanocoll), ktoré citoval držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Klinický expert držiteľa povolenia na uvedenie na trh tiež uvádza, že akákoľvek variabilita vo veľkosti častíc v špecifikovanom rozsahu pre liek Nanotop (≤ 80 nm pre najmenej 95 % častíc) nesúvisí s klinickým výsledkom.

Nanokoloid obsahujúci HSA má tú výhodu, že sa skladá z menších častíc ako iné koloidné lieky na detekciu SLN. *Rozsah veľkosti častíc* je v tomto smere rozhodujúci parameter, ktorý charakterizuje konkrétnu zlúčeninu, keďže koloidy malej veľkosti umožňujú identifikáciu väčšieho počtu sentinelových lymfatických uzlín s vysokou štatistickou významnosťou⁴. Dosiaľ sa neuskutočnili žiadne štúdie skúmajúce klinický vplyv variability v rozsahu veľkosti častíc nanokoloidu obsahujúceho HSA (0 až 80 nm).

Vzhľadom na veľkosť častíc a rozsah veľkosti častíc, o ktorých sa diskutovalo, výbor CHMP dospel k názoru, že liek Nanotop je porovnateľný s liekom Nanocoll – výrobkom uvedeným v predloženej literatúre, a preto sa nepredpokladá vplyv na klinickú účinnosť.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor vzal do úvahy oznámenie o postúpení veci, ktoré iniciovalo Nemecko podľa článku 29, ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor preskúmal bibliografické údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na vyriešenie potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie v súvislosti s vplyvom pozorovanej

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.

variability šarží na účinnosť lieku Nanotop v porovnaní s liekom Nanocoll, výrobkom uvedeným v predloženej literatúre,

- výbor zastával názor, že ďalšia analýza podporných údajov z ďalších šarží liekov Nanotop a Nanocoll prijateľne preukázala, že distribúcia veľkosti častíc v rámci skúmaných rozmedzí veľkostí, ako aj variabilita šarží lieku Nanotop sú v rovnakom rozsahu ako v prípade lieku Nanocoll,
- výbor preto dospel k záveru, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh uspokojivo preukázal, že liek Nanotop je porovnateľný s liekom Nanocoll, a preto sa nepredpokladá vplyv na klinickú účinnosť,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh pre liek Nanotop a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pričom súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov ostávajú rovnaké ako finálne verzie, ku ktorým sa dospelo počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k tomuto stanovisku.