

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Nanotop in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Nanotop je diagnostični komplet za pripravo radiofarmaka, ki vsebuje denaturirani humani serumski albumin (HSA) in po radiološkem označevanju z raztopino natrijevega pertehnetata (^{99m}Tc) tvori tehnecijev (^{99m}Tc) nanokoloid.

Tehnecijev (^{99m}Tc) nanokoloid se uporablja za karakterizacijo značilnosti limfatičnega sistema, predvsem za ugotavljanje varovalne bezgavke pri raku dojke in malignem melanomu.

Koloidni albumin Tc-99m učinkuje tako, da zazna prvo drenažno varovalno bezgavko. Po uporabi koloidnega albumina Tc-99m se s slikanjem posame prehod sledilca skozi limfatični sistem.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po postopku z medsebojnim priznavanjem za zdravilo Nanotop 0,5 mg, komplet za pripravo radiofarmaka/liofilizat za suspenzijo za injiciranje je bila predložena na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom, odobrenega 8. decembra 2011 v Nemčiji. Pravna podlaga za predloženo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je bil člen 10a „dobro uveljavljena uporaba“, kar so podprli z ustreznimi podatki iz znanstvene literature za drugo podobno zdravilo Nanocoll.

Med postopkom z medsebojnim priznavanjem (MRP) sta državi članici, Švedska in Francija, izpostavili velike pomisleke, saj zaradi variabilnosti serij ni bilo mogoče sprejeti gotovih zaključkov glede primerljivosti kakovosti med zdraviloma Nanotop in Nanocoll. Med posledičnim napotitvenim postopkom CMDh niso dosegli soglasja, saj je Švedska vztrajala pri svojih ugovorih, da pomembnost variabilnosti serij pri razporeditvi in privzemu zdravila Nanotop v bezgavkah ter njene klinične posledice niso bile zadostno obravnavane, saj lahko tudi majhna razlika v učinkovitosti predstavlja morebitno resno tveganje za javno zdravje. Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini je zato zadevo napotila na odbor CHMP prek napotitvenega postopka po členu 29(4).

Zaradi različnih pogledov na interpretacijo podatkov, povezanih z razporeditvijo velikosti delcev znotraj opredeljenih omejitev, ki veljajo za učinkovitost, je bil sprožen ta napotitveni postopek, s katerim so ocenili pomembnost variabilnosti med serijami pri razporeditvi in privzemu zdravila Nanotop v bezgavkah ter vpliv tega na učinkovitost. Ker so bile kot reference za to oddajo predložene študije z zdravilom Nanocoll, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil argumente, da se ti podatki lahko prenesejo na zdravilo Nanotop.

Pokazali so, da je bila kakovostna in količinska sestava zdravila Nanotop enaka primerjalnemu zdravilu Nanocoll.

V Evropi je bila določena zgornja omejitev za velikost delcev pri postopkih zaznavanja varovalne bezgavke in pokazali so, da so vse serije zdravila Nanotop izpolnile merilo sprejemljivosti, ki je vsaj 95 % delcev s premerom ≤ 80 nm. Med razvojem je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom preučil razporeditev velikosti delcev, manjših od 80 nm, in ustvaril „skupine velikosti delcev“. Uporabili so filtre z odprtiniami velikosti 15 nm, 30 nm, 50 nm in 80 nm. Razpon velikosti delcev pri zdravilu Nanotop je bil enak kot pri zdravilu Nanocoll.

Kot odziv na ugovor zaradi razlike v nihanju podatkov med zdravilom Nanotop in Nanocoll je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke, s katerimi je pokazal, da so opažena nihanja in razporeditev skupin velikosti delcev pri zdravilih Nanotop ter Nanocoll primerljivi. Imetnik dovoljenja za

promet z zdravilom je trdil, da sama nihanja niso klinično pomembna, zato ni verjetno, da bi razlike v teh nihanjih predstavljale tveganje za javno zdravje.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o serijah zdravil Nanocoll in Nanotop, ki so jih analizirali v štirih dneh (šest serij) in v istem dnevu. Podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podpirajo hipotezo, da se lahko variabilnost zmanjša, če se serije analizirajo v krajšem obdobju. Odbor CHMP je menil, da so dodatni podporni podatki sprejemljivi za dokazovanje, da sta razporeditev velikosti delcev za preiskovane razpore velikosti in variabilnost serij znotraj enakega razpona kot pri zdravilu Nanocoll, na katerega se je nanašala predložena literatura.

Kot je bilo omenjeno že zgoraj, koloidni albumin Tc-99m učinkuje tako, da zazna prvo drenažno varovalno bezgavko. Po uporabi koloidnega albumina Tc-99m se s slikanjem posname prehod sledilca skozi limfatični sistem. Če so subkutano injicirani delci premajhni, prehitro preidejo skozi limfatični sistem in izginejo, preden se lahko uporabi slikanje. Če pa so delci preveliki, bodo v večini ostali ujeti na mestu injiciranja in do prehoda v bezgavke bo preteklo preveč časa, kar ni praktično. Na podlagi tega so določili optimalen razpon velikosti delcev za zaznavanje varovalne bezgavke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obravnaval razpore velikosti delcev in njihov splošni vpliv na klinično prakso, pri čemer je upošteval klinične smernice. Pomembne lastnosti za kakovost, vključno z zgornjimi omejitvami velikosti delcev, ki jih je navedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so opredeljene v evropskem povzetku glavnih značilnosti zdravila za mikrokoloidni albumin Tc-99m (nm), zadevnih evropskih in nacionalnih smernicah za zdravljenje^{1,2,3} in povzetku glavnih značilnosti odobrenih zdravil (npr. Nanocoll). Poleg tega klinični izvedenec imetnika dovoljenja za promet z zdravilom navaja, da kakršna koli variabilnost v velikosti delcev znotraj opredeljenega razpona pri zdravilu Nanotop (≤ 80 nm pri vsaj 95 % delcev) ni pomembna za klinični izid.

Prednost nanokoloida HSA je, da je izdelan iz delcev, manjših kot pri drugih koloidnih učinkovinah za zaznavanje varovalne bezgavke. Zato je *razpon velikosti delcev* ključni parameter, ki opredeljuje neko snov, saj koloidi majhne velikosti omogočajo identifikacijo večjega števila varovalnih bezgavk z večjo statistično pomembnostjo⁴. Študij, ki bi preučevale klinične učinke variabilnosti, ki se pojavijo znotraj razpona velikosti delcev nanokoloida HSA (od 0 do 80 nm), še niso izvedli.

Na podlagi zgoraj omenjenih velikosti delcev in razponov velikosti delcev je odbor CHMP menil, da je zdravilo Nanotop primerljivo z zdravilom Nanocoll (zdravilom, na katerega se nanaša predložena literatura), zato se vpliv na klinično učinkovitost ne pričakuje.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Nemčija skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;

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.

- Odbor je pregledal bibliografske podatke, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil za namene obravnave morebitnega resnega tveganja za javno zdravje zaradi vpliva opažene variabilnosti serij na učinkovitost zdravila Nanotop v primerjavi z zdravilom Nanocoll, na katerega se nanaša predložena literatura;
- Odbor je menil, da je dodatna analiza podpornih podatkov iz dodatnih serij zdravil Nanotop in Nanocoll pokazala sprejemljivost, kar pomeni, da sta razporeditev velikosti delcev za preučevane razpone velikosti ter variabilnost serij pri zdravilu Nanotop znotraj enakega razpona kot pri zdravilu Nanocoll;
- Odbor je posledično sklenil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zadovoljivo dokazal, da je zdravilo Nanotop primerljivo z zdravilom Nanocoll, in da vpliva na klinično učinkovitost ni pričakovati;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot zadnje različice, pripravljene med postopkom usklajevalne skupine, kot je navedeno v Prilogi III tega mnenja za zdravilo Nanotop in povezana imena (glejte Prilogo I).