

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Nanotop och associerade namn (se bilaga I)

Nanotop är en diagnostisk sats för radioaktiva läkemedel innehållande denaturerat humant serumalbumin (HSA), som efter radiomärkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc) lösning ger teknetium (^{99m}Tc) nanokolloid.

Teknetium (^{99m}Tc) nanokolloid används för att karakterisera lymfsystemets egenskaper och särskilt för att spåra vaktpostkörtlar (SLN, "sentinel lymph node") vid bröstcancer och malignt melanom.

Vad som kännetecknar effekten av en Tc-99m albuminkolloid är förmågan att identifiera den första tömmande vaktpostkörteln. Efter administreringen av Tc-99m albuminkolloiden registreras spårämnets passage genom lymfsystemet med hjälp av bildtagning.

Ansökan om ömsesidigt erkännande för godkännande för försäljning av Nanotop 0,5 mg, sats för beredning av radioaktiva läkemedel / lyofilisat för suspension för injektion lämnades in utifrån godkännandet för försäljning som beviljades av Tyskland den 8 december 2011. Den rättsliga grunden för den inlämnade ansökan om ömsesidigt erkännande för godkännande för försäljning var artikel 10a "väletablerad användning", utifrån lämpliga vetenskapliga litteraturdata om ett annat liknande läkemedel, Nanocoll.

Under förfarandet för ömsesidigt godkännande tog medlemsstaterna Sverige och Frankrike upp större farhågor angående tillverkningsstatsens variabilitet, om att det, ur ett kvalitetsperspektiv, inte var möjligt att dra en slutsats om jämförbarheten mellan Nanotop och Nanocoll. Under CMD(h):s efterföljande skiljedomsförfarande uppnåddes inget samförstånd eftersom Sverige behöll sin invändning om att betydelsen av tillverkningsstatsens variabilitet för fördelning och upptag av Nanotop i lymfkörtlarna, liksom dess kliniska följder, inte hade tagits upp i tillräcklig grad, eftersom också en liten skillnad i effekt kan innebära en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan. CMD(h) hänsköt därför frågan till CHMP genom ett skiljedomsförfarande enligt artikel 29.4.

Till följd av skilda åsikter om tolkningen av data om partikelstorlekarnas fördelning inom de definierade gränserna för effekten, inleddes denna hänskjutning för bedömning av vikten av tillverkningsstatsens variabilitet för Nanotops fördelning och upptag i lymfkörtlarna, och huruvida detta kan påverka effekten. Eftersom referenserna i denna ansökan var studier utförda med Nanocoll, tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning argument för att dessa data har relevans för Nanotop.

Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av läkemedlet Nanotop visade sig vara samma jämfört med komparatorprodukten Nanocoll.

De övre partikelstorleksgränser vid förfaranden för att spåra vaktpostkörtlar i Europa har fastställts och acceptanskriteriet att minst 95 procent av partiklarna ska ha en diameter ≤ 80 nm visade sig vara uppfyllt av alla tillverkningssatser av Nanotop. Under utvecklingen undersökte innehavaren av godkännande för försäljning storleksfördelningen under 80 nm och skapade "partikelstorleksgrupper". Filter på 15 nm, 30 nm, 50 nm och 80 nm filterporstorlek användes. Partikelintervallet för Nanotop motsvarar det för Nanocoll.

Som svar på invändningen att det finns en skillnad i datafluktuationen mellan Nanotop och Nanocoll har innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in data för att visa att de observerade fluktuationerna är jämförbara och att fördelningen av partikelstorleksgrupper är jämförbar mellan Nanotop och Nanocoll. Innehavaren av godkännande för försäljning menade att fluktuationerna inte är

kliniskt relevanta i sig och att skillnader mellan dessa fluktuationer därför troligen inte utgör en risk för folkhälsan.

Dessutom har innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in data om tillverkningssatser av Nanocoll och Nanotop som analyserades på fyra dagar (sex tillverkningssatser), och på samma dag. Uppgifterna från innehavaren av godkännande för försäljning stödjer uppfattningen att variabiliteten kan minska när tillverkningssatser analyseras under en kortare tidsperiod. CHMP fann att dessa kompletterande understödjande data kunde användas för att påvisa att partikelstorleksfördelningen för de studerade storleksintervallen samt tillverkningsstatsens variabilitet ligger inom samma intervall som för Nanocoll, den produkt som anges i den inlämnade litteraturen.

Som tidigare nämnts är förmågan att identifiera den första tömmande vaktpostkörteln vad som kännetecknar effekten av en Tc-99m albuminkolloid. Efter administrering av Tc-99m albuminkolloid registreras spårämnets passage genom lymfsystemet med hjälp av bildtagning. Om de subkutant injicerade partiklarna är för små, "rusar" de alltför hastigt genom lymfsystemet och försvinner innan bildtekniker kan användas. Om partiklarna å andra sidan är för stora, skulle de till största delen fastna på injektionsstället och kräva för lång tid för övergången till lymfkörtlarna, vilket inte är praktiskt. Baserat på detta har ett optimalt partikelstorleksintervall fastställts för spårning av vaktpostkörtlar.

Innehavaren av godkännande för försäljning har diskuterat partikelstorleksintervallen och deras betydelse för klinisk praxis i allmänhet, med hänvisning till kliniska riktlinjer. De relevanta kvalitetsattributen, inräknat övre partikelstorleksgränser, definieras i EU:s centrala produktresuméer för Tc-99m albuminmikrokolloid (nm), i EU:s och medlemsstaternas relevanta behandlingsriktlinjer^{1,2,3} och i produktresuméerna för de godkända läkemedlen (t.ex. Nanocoll) och har anförts av innehavaren godkännande för försäljning. Dessutom menar den kliniska experten till innehavaren godkännande för försäljning att all variabilitet i partikelstorlek inom det angivna intervallet för Nanotop (≤ 80 nm hos minst 95 procent av partiklarna) inte är relevant för det kliniska utfallet.

HSA-nanokolloiden (humant serumalbumin) har fördelen att bestå av partiklar som är mindre än andra kolloidala medel för spårning av vaktpostkörtlar. *Partikelstorleksintervallet* är härvid den avgörande parametern för att karakterisera partikelsubstansen eftersom små kolloider gör det möjligt att identifiera ett stort antal vaktpostkörtlar med hög statistisk signifikans⁴. Det har hittills inte funnits några studier som har undersökt de kliniska effekterna av variabilitet inom partikelstorleksintervallet för HSA-nanokolloid (på 0 till 80 nm).

Med tanke på den tidigare diskuterade partikelstorleken och partikelstorleksintervallet, fann CHMP att Nanotop är jämförbart med Nanocoll - den produkt som anges i den inlämnade litteraturen, och att en inverkan på den kliniska effekten därför inte förväntas.

Skäl till positivt yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Tyskland enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

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.

- Kommittén har granskat de bibliografiska uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in som reaktion på den potentiellt allvarliga risken för folkhälsan när det gäller inverkan av tillverkningssatsens observerade variabilitet på effekten av Nanotop i jämförelse med Nanocoll, som är den produkt som anges i den inlämnade litteraturen.
- Kommittén ansåg att ytterligare analys av de understödjande uppgifterna från kompletterande tillverkningssatser av Nanotop och Nanocoll har gett tillräckliga bevis för att fördelningen av partikelstorlekar för de studerade storleksintervallen liksom tillverkningssatsvariabiliteten för Nanotop ligger inom samma intervall som för Nanocoll.
- Kommittén drog därför slutsatsen att innehavaren av godkännande för försäljning tillfredsställande påvisat att Nanotop är jämförbart med Nanocoll, och att en inverkan på den kliniska effekten därför inte förväntas.

CHMP har därför rekommenderat att godkännandet för försäljning beviljas, för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III i detta yttrande för Nanotop och associerade namn (se bilaga I).