

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos, via de administração, requerentes/titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da autorização de introdução no Mercado	Requerente	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP 0,5 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Finlândia		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
França		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA 0,5 mg Trousse pour préparation radiopharmaceutique	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Alemanha	ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany		NANOTOP	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Itália		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Noruega		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Portugal		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NANOTOP	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Espanha		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	ROTOP-NanoHSA 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Suécia		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	NanoHSA	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea
Reino Unido		ROTOP Pharmaka AG Bautzner Landstraße 400 D-01328 Dresden Germany	Nanotop	0,5 mg	Conjunto para preparações radiofarmacêuticas	Via subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Nanotop e nomes associados (ver Anexo I)

O Nanotop é um *kit* radiofarmacêutico de diagnóstico que contém albumina sérica humana (ASH) desnaturada que, após a radiomarcagem com solução de pertecnetato de sódio- (^{99m}Tc) , resulta em tecnécio (^{99m}Tc) nanocoloidal.

O tecnécio (^{99m}Tc) nanocoloidal é utilizado para a caracterização das propriedades do sistema linfático e, mais especificamente, detecção do gânglio linfático sentinela (GLS) no cancro da mama e melanoma maligno.

A eficácia da albumina coloidal- ^{99m}Tc é a capacidade para identificar o primeiro GLS em drenagem. Após a administração da albumina coloidal- ^{99m}Tc , a passagem do marcador pelo sistema linfático é registada por imagiologia.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado (PAIM) por reconhecimento mútuo para o Nanotop 0,5 mg, *kit* para preparações radiofarmacêuticas/liofilizado para suspensão injetável, foi submetido com base na Autorização de Introdução no Mercado concedida pela Alemanha em 8 de dezembro de 2011. A base jurídica para o pedido de Autorização de Introdução no Mercado (PAIM) foi a «finalidade terapêutica já explorada» do artigo 10.º-A, relativa a dados adequados da literatura científica de outro medicamento semelhante, o Nanocoll.

Durante o procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), os Estados-Membros Suécia e França manifestaram preocupações substanciais dado que, considerando a variabilidade entre lotes, não era possível, de um ponto de vista de qualidade, chegar a qualquer conclusão quanto à comparabilidade entre o Nanotop e o Nanocoll. Durante o procedimento de consulta do CMDh que se seguiu, não foi possível chegar a qualquer consenso, porque a Suécia manteve a sua objeção ao considerar que tanto a importância da variabilidade entre lotes para a distribuição e captação do Nanotop nos gânglios linfáticos como as suas implicações clínicas não tinham sido adequadamente abordadas, na medida em que mesmo uma diferença pequena a nível da eficácia poderia representar um potencial risco grave para a saúde pública. Por conseguinte, o CMDh remeteu a questão para o CHMP através de um procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º.

Devido às diferentes opiniões na interpretação dos dados relacionados com a distribuição do tamanho das partículas dentro dos limites definidos relevantes para a eficácia, este procedimento de consulta foi desencadeado com o intuito de avaliar a importância da variabilidade de lote para lote para a distribuição e captação do Nanotop nos gânglios linfáticos, e se tal poderia ter impacto na eficácia. Dado que as referências incluídas nesta apresentação foram estudos realizados com o Nanocoll, o titular da AIM forneceu argumentos de acordo com os quais estes dados são relevantes para o Nanotop.

Demonstrou-se que a composição qualitativa e quantitativa do medicamento Nanotop era idêntica na comparação com o medicamento comparador Nanocoll.

Foram estabelecidos os limites superiores do tamanho das partículas para os procedimentos de detecção do GLS utilizados na Europa e demonstrou-se que o critério de aceitação de pelo menos 95% das partículas com um diâmetro ≤ 80 foi respeitado por todos os lotes de Nanotop. Durante a fase de desenvolvimento, o titular da AIM analisou a distribuição do tamanho inferior a 80 nm e criou «grupos de tamanhos de partículas». Foram utilizados filtros com tamanho dos poros de 15 nm, 30 nm, 50 nm e 80 nm. O intervalo de partículas do Nanotop corresponde ao do Nanocoll.

Em resposta à objeção de que existe uma diferença a nível da flutuação de dados entre o Nanotop e o Nanocoll, o titular da AIM forneceu dados destinados a demonstrar que as flutuações observadas são comparáveis e que a distribuição dos grupos de tamanho das partículas é comparável entre o Nanotop e o Nanocoll. O titular da AIM afirmou que as flutuações *per se* não são clinicamente relevantes e, por conseguinte, não é provável que as diferenças entre tais flutuações representem um risco para a saúde pública.

Além disso, o titular da AIM forneceu dados relativos a lotes do Nanocoll e do Nanotop que foram analisados em quatro dias (seis lotes) e no mesmo dia. Os dados fornecidos pelo titular da AIM suportam a noção de que a variabilidade poderá diminuir quando os lotes são analisados ao longo de um período de tempo mais curto. Estes dados de suporte adicionais são considerados aceitáveis pelo CHMP para demonstrarem que a distribuição do tamanho das partículas tanto para os intervalos de tamanho estudados como para a variabilidade dos lotes se situa no mesmo intervalo que o Nanocoll, o medicamento referido na literatura submetida.

Conforme previamente indicado, a eficácia da albumina coloidal-99mTc é a capacidade para identificar o primeiro GLS em drenagem. Após a administração da albumina coloidal-99mTc, a passagem do marcador pelo sistema linfático é registada por imagiologia. Se forem demasiado pequenas, as partículas injetadas por via subcutânea «percorrem» o sistema linfático com demasiada rapidez e desaparecem antes de ser possível aplicar técnicas imagiológicas. Por outro lado, se forem demasiado grandes, as partículas ficarão, na sua maioria, presas no local da injeção e necessitarão de demasiado tempo para a transição para os gânglios linfáticos, o que não é prático. Com base nisto, foi estabelecido um intervalo ótimo para o tamanho das partículas para a deteção do GLS.

O titular da AIM abordou os intervalos do tamanho das partículas e as suas implicações para a prática clínica de um modo geral, tendo por referência normas orientadoras clínicas. Os atributos de qualidade relevantes, incluindo os limites superiores do tamanho das partículas, são definidos no Resumo das Características do Medicamento (RCM) principal europeu para a albumina microcoloidal-99mTc (nm), nas normas orientadoras de tratamento nacionais e europeias relevantes^{1,2,3} e no RCM dos medicamentos aprovados (por exemplo, Nanocoll), e foram citados pelo titular da AIM. Além disso, o perito clínico do titular da AIM afirma que qualquer variabilidade a nível do tamanho das partículas dentro do intervalo especificado do Nanotop (≤ 80 nm de pelo menos 95% das partículas) não é relevante para o resultado clínico.

A ASH nanocoloidal tem a prerrogativa de ser composta por partículas mais pequenas do que outros agentes coloidais para deteção do GLS. Neste ponto, o *intervalo do tamanho das partículas* é o parâmetro crucial que caracteriza o composto específico, na medida em que coloides mais pequenos permitem a identificação de um número maior de gânglios linfáticos sentinela, com uma elevada significância estatística⁴. Até agora, não foram efetuados estudos que investigassem os efeitos clínicos da variabilidade dentro do intervalo do tamanho das partículas da ASH nanocoloidal (de 0 a 80 nm).

Com base no tamanho das partículas e no intervalo do tamanho das partículas acima abordados, o CHMP considerou que o Nanotop é comparável ao Nanocoll (o medicamento referido na literatura submetida) e que, por conseguinte, não se prevê um impacto na eficácia clínica.

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.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- o Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela Alemanha nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité reviu os dados bibliográficos submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado por forma a abordar o potencial risco grave para a saúde pública em termos de impacto da variabilidade observada entre lotes na eficácia do Nanotop em comparação com o Nanocoll, o medicamento referido na literatura submetida,
- o Comité constatou que análises adicionais dos dados de suporte derivados de lotes adicionais do Nanotop e do Nanocoll demonstraram de forma aceitável que a distribuição do tamanho das partículas para os intervalos de tamanhos estudados, bem como a variabilidade entre lotes para o Nanotop, se situam no mesmo intervalo que o Nanocoll,
- por conseguinte, o Comité concluiu que o titular da AIM demonstrou de forma satisfatória que o Nanotop é comparável ao Nanocoll, não sendo, como tal, de se esperar qualquer impacto na eficácia clínica,

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do presente Parecer, relativamente ao Nanotop e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo representam a versão em vigor na altura da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de referência, irão atualizar as informações do produto, conforme necessário. Assim, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto atual.

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.