



European Medicines Agency

London, 24. Januar 2008
Dok.-Ref. EMEA/599866/2007

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
SINEREM**

Wirkstoff: ***Mit Dextran und Natriumcitrat stabilisierte superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel***

Am 13. Dezember 2007 teilte das Unternehmen Guerbet den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Sinerem zurücknimmt, das als Diagnostikum für die Charakterisierung von mittels MRT (Magnetresonanztomografie) dargestellten Lymphknoten bei der Beurteilung einer Ausbreitung von Primärtumoren bei Beckenkarzinomen angewendet werden sollte.

Was ist Sinerem?

Sinerem ist ein Pulver, mit dem eine Infusionslösung (Tropfinfusion in eine Vene) zubereitet wird. Es enthält ultrakleine Eisenoxidpartikel (Nanopartikel).

Wofür sollte Sinerem angewendet werden?

Sinerem sollte als Diagnostikum bei Patienten angewendet werden, bei denen eine MRT durchgeführt wird. Als Kontrastmittel sollte es dazu beitragen, die inneren Strukturen des Körpers auf der Aufnahme besser sichtbar zu machen.

Sinerem sollte bei Patienten mit Beckenkarzinomen angewendet werden, die die Organe im unteren Bauchraum wie die Prostata, die Harnblase, die Gebärmutter oder den Gebärmutterhals betreffen. Mit Hilfe von Sinerem sollten die Lymphknoten des Patienten sichtbar gemacht und damit festgestellt werden, ob sich die Krebserkrankung ausbreitet. Die Lymphknoten sind Bestandteil des Lymphsystems, eines Netzwerks aus Strukturen im Körper, die eine Rolle beim Abwehrmechanismus des Körpers (Immunsystem) spielen. Breitet sich eine Krebserkrankung aus, wandern die Krebszellen durch das Lymphsystem und lassen sich in den Lymphknoten nachweisen.

Wie sollte Sinerem wirken?

Der Wirkstoff in Sinerem ist Eisenoxid in Form von Nanopartikeln in einer klaren, kolloidalen (geleeartigen) Lösung von Dextran, einer Form von Zucker. Dank ihrer ultrakleinen Größe können die Partikel durch den Körper wandern und in das Lymphsystem eindringen. Sobald sie das Lymphsystem erreicht haben, werden die Nanopartikel von bestimmten Zellen des Immunsystems in den Lymphknoten, den so genannten Makrophagen, aufgenommen. Werden die Partikel – wie im Falle einer MRT – der Wirkung eines externen Magnets ausgesetzt, werden sie magnetisch und auf der MRT-Aufnahme besser sichtbar. Dies sollte die Differenzierung zwischen gesunden Lymphknoten, die Makrophagen und damit magnetische Partikel enthalten, und Lymphknoten, in die Krebszellen eingedrungen sind und die weniger Makrophagen und weniger magnetische Partikel enthalten, erleichtern.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Sinerem wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

An einer Hauptstudie zur Wirksamkeit von Sinerem nahmen insgesamt 271 Patienten mit Beckenkarzinomen teil. Bei den Patienten wurden zwei MRT-Untersuchungen – eine mit und eine ohne Sinerem – durchgeführt, um mögliche Krebszellen in den Lymphknoten nachzuweisen.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 71 29

E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

© European Medicines Agency, 2008. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Anschließend wurden den Patienten die Lymphknoten operativ entfernt, und die Ergebnisse der Aufnahmen wurden von drei verschiedenen Spezialisten mit den Ergebnissen einer Untersuchung der Lymphknoten unter dem Mikroskop verglichen, um festzustellen, ob sie Krebszellen aufweisen.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war in dem Antragsverfahren Tag 175 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Prüfung der anfänglich eingereichten Unterlagen erstellt der CHMP an Tag 120 eine Liste von Fragen, die dem Unternehmen zugesandt wird. Sobald das Unternehmen Antworten auf diese Fragen übermittelt hat, werden diese vom CHMP geprüft. Bevor der CHMP ein Gutachten abgibt, kann er dem Unternehmen an Tag 180 etwaig verbleibende Fragen stellen. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa zwei Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Liste von Fragen des CHMP bestanden seitens des Ausschusses zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Sinerem nicht zur diagnostischen Anwendung für die Charakterisierung von mittels MRT (Magnetresonanztomografie) dargestellten Lymphknoten bei der Beurteilung einer Ausbreitung von Primärtumoren bei Beckenkarzinomen nicht hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Die wesentlichen Bedenken des CHMP waren, dass die Wirksamkeit von Sinerem bei der Verbesserung der Darstellungen in den MRT-Aufnahmen nicht nachgewiesen worden war. In Bezug auf eine etwaige Verbesserung durch Sinerem im Hinblick auf den Nachweis einer Ausbreitung des Krebses über die Lymphknoten im Rahmen einer MRT-Untersuchung bestanden Meinungsunterschiede zwischen den auswertenden Spezialisten. Daher konnte Sinerem bei der Behandlung von Patienten mit derartigen Erkrankungen nicht als nutzbringend eingestuft werden. Aus diesem Grunde vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme des Antrags der Ansicht, dass der Nutzen von Sinerem als Diagnostikum im Rahmen der Charakterisierung von Lymphknoten bei Patienten mit Beckenkarzinomen nicht hinreichend nachgewiesen worden war und ein etwaiger Nutzen die festgestellten Risiken nicht überwog.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme des Antrags für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Sinerem teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass „Compassionate-use“-Programme mit Sinerem weiter laufen und entsprechend neu bewertet werden.

Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.