



**PERGUNTAS E RESPOSTAS RELATIVAS À RETIRADA DO PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
para
SINEREM**

Substância activa: *Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro, estabilizadas com dextrano e citrato de sódio*

Em 13 de Dezembro de 2007, a Guerbet notificou oficialmente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua decisão de retirar o pedido de Autorização de Introdução no Mercado para o Sinerem, destinado à utilização em diagnóstico para a caracterização de gânglios linfáticos visualizados através de IRM (imagiologia por ressonância magnética) na avaliação da disseminação primária do tumor, em carcinomas pélvicos.

O que é o Sinerem?

O Sinerem é um pó destinado à preparação de uma solução para perfusão (administração gota a gota numa veia). Contém partículas extremamente pequenas de óxido de ferro (nanopartículas).

Qual a utilização prevista para o Sinerem?

O Sinerem destinava-se a ser utilizado como agente de diagnóstico em doentes submetidos a um exame de IRM. Deveria ser utilizado como “agente de contraste” para facilitar a obtenção de uma imagem mais nítida da estrutura interna do organismo no exame.

O Sinerem destinava-se a ser utilizado em doentes com carcinomas pélvicos. Os carcinomas pélvicos são tumores que afectam órgãos da zona baixa do abdómen, tais como a próstata, a bexiga, o útero ou o colo do útero. O Sinerem destinava-se a observar se o tumor se estaria a disseminar, ajudando a visualizar os gânglios linfáticos do doente. Estes gânglios fazem parte do sistema linfático, uma rede de estruturas no organismo envolvida na sua defesa (sistema imunitário). Quando um tumor se está a disseminar, as células tumorais deslocam-se através do sistema linfático e podem ser detectadas nos gânglios linfáticos.

Como deveria funcionar o Sinerem?

A substância activa do Sinerem é o óxido de ferro na forma de nanopartículas numa solução de dextrano (um tipo de açúcar), límpida e coloidal (gelatinosa). O tamanho muito reduzido das partículas permite que estas sejam transportadas através do organismo e que entrem no sistema linfático. Quando chegam ao sistema linfático, as nanopartículas são recolhidas por um determinado tipo de células do sistema imunitário denominadas “macrófagos” nos gânglios linfáticos. Quando expostas à acção de um íman externo, como acontece durante um exame de IRM, as partículas tornam-se magnéticas e podem ser mais facilmente observadas na imagem obtida. Isto deveria facilitar a diferenciação entre os gânglios linfáticos normais que contêm macrófagos e, por isso, partículas magnéticas e os gânglios linfáticos que estão invadidos por células tumorais e que contêm menos macrófagos e menos partículas magnéticas.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?

Os efeitos do Sinerem foram testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

A empresa apresentou um estudo principal sobre a eficácia do Sinerem, que incluiu um total de 271 doentes com carcinomas pélvicos. Os doentes foram submetidos a dois exames de IRM para detectar células tumorais nos seus gânglios linfáticos, um dos quais efectuado com Sinerem e o outro sem. Os

doentes foram em seguida submetidos a uma cirurgia para remover os gânglios linfáticos. Os resultados dos exames foram analisados por três especialistas diferentes e foram comparados aos resultados obtidos pela observação dos gânglios linfáticos ao microscópio para ver se continham quaisquer células tumorais.

Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?

O processo de avaliação do pedido encontrava-se no dia 175 quando a empresa o retirou. Após a avaliação, pelo CHMP, das respostas apresentadas pela empresa a uma lista de perguntas, subsistiam algumas questões.

A avaliação de um novo pedido pelo CHMP não excede normalmente 210 dias. Com base na revisão da documentação inicial, o CHMP elabora, no dia 120, uma lista de perguntas que é enviada à empresa. Após recepção das respostas da empresa, o CHMP analisa-as, podendo, antes de emitir um parecer, formular perguntas suplementares (no dia 180). Após a emissão do parecer do CHMP decorrem geralmente cerca de 2 meses até à concessão da autorização de introdução no mercado pela Comissão Europeia.

Qual era a recomendação do CHMP no momento da retirada?

Com base na análise dos dados e da resposta da empresa à lista de perguntas formuladas pelo CHMP, no momento da retirada, o CHMP tinha algumas preocupações, sendo do parecer provisório que o Sinerem para utilização em diagnóstico, na caracterização dos gânglios linfáticos visualizados por IRM (imagiologia por ressonância magnética), na avaliação da disseminação primária do tumor em carcinomas pélvicos, não podia ser aprovado.

Quais eram as questões consideradas principais pelo CHMP?

A principal questão do CHMP era que não tinha sido demonstrada a eficácia do Sinerem na intensificação das imagens observadas no exame de IRM. Existiam divergências de opinião entre os especialistas que analisaram os exames relativamente a qualquer benefício da utilização do Sinerem na deteção da disseminação do tumor para os gânglios linfáticos durante um exame de IRM e o Sinerem não podia, por isso, ser considerado útil na avaliação dos doentes com esse tipo de problema. Consequentemente, no momento da retirada, o CHMP considerava que os benefícios do Sinerem não tinham sido suficientemente demonstrados como agente de diagnóstico na caracterização de gânglios linfáticos observados em doentes com carcinomas pélvicos e que quaisquer benefícios não compensavam os riscos identificados.

Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?

A carta da empresa a notificar a EMEA da retirada do pedido de autorização está disponível [aqui](#).

Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos/programas de uso compassivo em curso com o Sinerem?

A empresa informou o CHMP de que existem programas de uso compassivo em curso com o Sinerem e que estes seriam devidamente reavaliados.

Se estiver a ser submetido a um ensaio clínico ou a um programa de uso compassivo e necessitar de informações suplementares acerca do tratamento, contacte o médico que lho está a ministrar.