

Londra, 24 gennaio 2008
Doc. rif. EMEA/599866/2007

**DOMANDE E RISPOSTE SUL RITIRO DELLA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
SINEREM**

Principio attivo: *Nanoparticelle superparamagnetiche di ossido di ferro stabilizzate con destrano e sodio citrato*

Il 13 dicembre 2007, Guerbet ha comunicato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di voler ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Sinerem, previsto per uso diagnostico ai fini della caratterizzazione dei linfonodi visualizzati mediante RMN (risonanza magnetica nucleare) nel contesto della valutazione della diffusione del tumore primario nei tumori pelvici.

Che cos'è Sinerem?

Sinerem è una polvere per soluzione per infusione endovenosa (flebo in una vena). Contiene particelle estremamente piccole (nanoparticelle) di ossido di ferro.

Qual era l'uso previsto di Sinerem?

Sinerem doveva essere utilizzato come agente diagnostico nei pazienti sottoposti a risonanza magnetica. Doveva essere utilizzato come 'mezzo di contrasto' per contribuire a rendere più visibile alla scansione la struttura interna del corpo.

Sinerem doveva essere utilizzato nei pazienti con tumori pelvici. I tumori pelvici sono tipi di cancro che colpiscono gli organi del basso addome, quali la ghiandola prostatica, la vescica, l'utero o la cervice. Sinerem doveva essere utilizzato per vedere se il cancro si stava diffondendo, rendendo più visibili i linfonodi dei pazienti. I linfonodi fanno parte del sistema linfatico, una rete di strutture dell'organismo che partecipa alle difese del sistema immunitario. Quando il cancro è in fase di diffusione, le cellule cancerose viaggiano all'interno del sistema linfatico e possono essere individuate nei linfonodi.

Quali sono i meccanismi d'azione previsti di Sinerem?

Il principio attivo di Sinerem è l'ossido di ferro sotto forma di nanoparticelle in una soluzione limpida, colloidale (di aspetto gelatinoso) di destrano, un tipo di zucchero. Le dimensioni molto piccole delle particelle consentono loro di essere trasportate nell'organismo e di entrare nel sistema linfatico. Una volta nel sistema linfatico, le nanoparticelle vengono raccolte da un certo tipo di cellule del sistema immunitario chiamate 'macrofagi' all'interno dei linfonodi. Esposte all'azione di un magnete esterno, come durante una scansione RMN, le particelle diventano magnetiche e possono essere visualizzate più facilmente sull'immagine. Questo dovrebbe aiutare a distinguere i linfonodi normali che contengono macrofagi, e quindi particelle magnetiche, dai linfonodi invasi dalle cellule cancerose che contengono meno macrofagi e meno particelle magnetiche.

Quale documentazione è stata presentata dalla ditta a supporto della domanda inviata al CHMP?

Prima di essere studiati nell'uomo, gli effetti di Sinerem sono stati testati nell'ambito di modelli sperimentali.

È stato condotto un solo studio principale sull'efficacia di Sinerem, su un totale di 271 pazienti con tumori pelvici. I pazienti venivano sottoposti a due scansioni RMN, una con Sinerem e l'altra senza, per individuare le eventuali cellule cancerose nei linfonodi. I pazienti venivano poi operati per

asportare i linfonodi e i risultati delle scansioni venivano confrontati da tre diversi specialisti con i risultati ottenuti durante l'osservazione dei linfonodi al microscopio per vedere se contenevano cellule cancerose.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La ditta ha ritirato la domanda quando questa si trovava al giorno 175.

Dopo che il CHMP aveva valutato le risposte della ditta a un elenco di domande, c'erano alcune questioni ancora irrisolte.

Il CHMP normalmente impiega fino a 210 giorni per valutare una nuova domanda. Sulla base dell'esame della documentazione iniziale, il CHMP prepara un elenco di domande (il giorno 120) da inviare alla ditta. Una volta che questa ha fornito le risposte alle domande, il CHMP le analizza e, prima di esprimere un parere, può sottoporre altre domande alla ditta (il giorno 180). Dopo il parere del CHMP, occorrono generalmente circa 2 mesi prima che la Commissione europea rilasci l'autorizzazione.

Qual era la raccomandazione del CHMP in quel momento?

In base all'esame dei dati e della risposta della ditta all'elenco di domande del CHMP al momento del ritiro della domanda, il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che Sinerem non poteva essere approvato per l'uso diagnostico per la caratterizzazione dei linfonodi visualizzati mediante RMN (risonanza magnetica nucleare) nel contesto della valutazione della diffusione del tumore primario nei tumori pelvici.

Quali erano i principali dubbi del CHMP?

La principale perplessità del CHMP era che l'efficacia di Sinerem nel miglioramento delle immagini visualizzate nella scansione RMN non fosse stata dimostrata. C'erano contraddizioni tra coloro che interpretavano i risultati in merito ai miglioramenti che Sinerem avrebbe apportato nel rilevamento della diffusione del cancro nei linfonodi durante una scansione RMN e Sinerem pertanto non poteva essere considerato utile nella gestione dei pazienti con queste malattie.

Pertanto, al momento del ritiro della domanda, il parere del CHMP era che i benefici di Sinerem come agente diagnostico nella caratterizzazione linfonodale nei pazienti con tumore pelvico non fossero stati sufficientemente dimostrati e che gli eventuali benefici non erano superiori ai rischi identificati.

Quali erano i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta comunica all'EMA il ritiro della domanda è disponibile [qui](#).

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Sinerem?

La ditta ha informato il CHMP che programmi di uso compassionevole con l'impiego di Sinerem sono attualmente in corso e che saranno riconsiderati di conseguenza.

Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di rivolgersi al medico che le sta trattando.