

Londen, 24 januari 2008
Doc. Ref. EMEA/599866/2007

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE INTREKKING VAN DE AANVRAAG VAN EEN
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
van
SINEREM**

Werkzame stof: *Superparamagnetische nanodeeltjes op basis van ijzeroxide, gestabiliseerd met dextraan en natriumcitraat*

Op 13 december 2007 heeft Guerbet het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Sinerem in te trekken. Sinerem was bedoeld voor diagnostisch gebruik, voor het karakteriseren van de lymfeklieren bij de beoordeling van de uitzaaïng van primaire tumoren bij kankers in de bekkenstreek met behulp van magnetische resonantie beeldvorming (MRI).

Wat is Sinerem?

Sinerem is een poeder waarvan een oplossing voor infusie (indruppeling in een ader) moet worden gemaakt. Het bevat uiterst kleine ijzeroxide-deeltjes (nanodeeltjes).

Voor welke behandeling was Sinerem bedoeld?

Sinerem zou worden gebruikt als diagnosticum bij patiënten bij wie een MRI-scan wordt uitgevoerd. Het zou worden gebruikt als contrastmiddel, om de interne structuur van het lichaam beter zichtbaar te maken op de scan.

Sinerem zou worden gebruikt voor patiënten met kanker in de bekkenstreek. Dit zijn kankers aan organen als de prostaatklier, de blaas, de baarmoeder en de baarmoederhals. Sinerem zou worden gebruikt om te kijken of de kanker zich uitzaaït, door de lymfeklieren van de patiënten beter zichtbaar te maken. Deze lymfeklieren maken deel uit van het lymfestelsel, een netwerk van structuren in het lichaam dat betrokken is bij het afweersysteem (immuunsysteem). Als een kanker bezig is zich uit te zaaien, verspreiden de kankercellen zich via het lymfestelsel en kunnen ze worden gedetecteerd in de lymfeklieren.

Hoe werd verwacht dat Sinerem zou werken?

De werkzame stof van Sinerem is ijzeroxide in de vorm van nanodeeltjes in een heldere, colloïdale (gelatineuze) oplossing van dextraan (een soort suiker). Dankzij hun zeer geringe afmetingen kunnen de deeltjes in het lichaam worden opgenomen en in het lymfestelsel terechtkomen. In de lymfeklieren worden de nanodeeltjes opgenomen door een bepaald type cellen van het immuunsysteem die "macrofagen" worden genoemd. Als de deeltjes aan de werking van een externe magneet worden blootgesteld, zoals gebeurt bij MRI, worden ze magnetisch, en worden ze beter zichtbaar op de scan. Zodoende zou het gemakkelijker moeten worden om normale lymfeklieren, die macrofagen en dus ook magnetische deeltjes bevatten, en lymfeklieren waar kankercellen zijn binnengedrongen en die minder macrofagen en magnetische deeltjes bevatten, van elkaar te onderscheiden.

Welke documentatie heeft de firma bij het CHMP ingediend ter ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Sinerem werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

Er was één hoofdonderzoek naar de werkzaamheid van Sinerem, waaraan in totaal 271 patiënten met kanker in de bekkenstreek deelnamen. De patiënten ondergingen twee MRI-scans om te kijken of er kankercellen in hun lymfeklieren aanwezig waren, een met Sinerem en een zonder. Vervolgens

werden de patiënten geopereerd om de lymfeklieren te verwijderen en werden de scans door drie verschillende specialisten vergeleken met de uitkomsten die werden verkregen door onder een microscoop te bekijken of de lymfeklieren kankercellen bevatten.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in op dag 175 van de beoordelingsfase.

Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op een lijst met vragen had beoordeeld, waren er toch nog onduidelijkheden.

Normaal gesproken heeft het CHMP tot 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP (op dag 120) een vragenlijst op, die naar de firma wordt gestuurd. Wanneer deze vragen zijn beantwoord, bestudeert het CHMP de antwoorden en stelt het, alvorens een advies uit te brengen, op dag 180 eventuele verdere vragen. Nadat het CHMP advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk ongeveer twee maanden voordat de Europese Commissie een vergunning afgeeft.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het Comité op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Sinerem niet goedgekeurd kon worden voor diagnostisch gebruik, voor het karakteriseren van lymfeklieren bij de beoordeling van de uitzaaiing van primaire tumoren bij kankers in de bekkenstreek met behulp van magnetische resonantie beeldvorming (MRI).

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

De belangrijkste bedenking van het CHMP was dat de werkzaamheid van Sinerem in de zin van verbetering van de beeldvorming bij MRI-scans niet was aangetoond. De specialisten oordeelden niet eensluidend over de verbetering die Sinerem zou hebben opgeleverd bij het opsporen van uitzaaiingen van kanker in de lymfeklieren tijdens een MRI-scan, zodat Sinerem niet als nuttig kon worden beschouwd voor de behandeling van patiënten met dergelijke aandoeningen.

Daarom was het CHMP op het ogenblik van de intrekking de mening toegedaan dat de voordelen van Sinerem als diagnosticum voor de karakterisering van de lymfeklieren bij patiënten met kanker in de bekkenstreek onvoldoende was aangetoond en dat eventuele voordelen niet opwogen tegen de vastgestelde risico's.

Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag, is [hier](#) te vinden.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of Sinerem met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er op dit moment programma's voor gebruik van Sinerem met speciale toestemming lopen en dat deze zullen worden heroverwogen in het licht van de intrekking.

Indien u deelneemt aan een klinische proef of het middel met speciale toestemming krijgt toegediend en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.