

27. Januar 2017
EMA/47097/2017
EMA/H/C/002173/II/0045

Fragen und Antworten

Rücknahme des Antrags auf Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Xgeva (Denosumab)

Am 13. Januar 2017 teilte Amgen Europe BV dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xgeva zur Behandlung von bösartiger Hyperkalzämie (hohem Kalziumgehalt im Blut infolge einer Krebserkrankung) zurücknimmt.

Was ist Xgeva?

Xgeva ist ein Medikament, das bei Erwachsenen mit einem soliden Tumor angewendet wird, der sich auf die Knochen ausgebreitet hat, um knochenbezogene Komplikationen zu verhindern. Dazu zählen Frakturen (Knochenbrüche), Rückenmarkskompression (wenn das Rückenmark vom Knochen gequetscht wird) oder Komplikationen, die eine Bestrahlung oder Operation erfordern.

Xgeva wird auch zur Behandlung eines Knochenkrebstyps, der als Riesenzelltumor des Knochens bezeichnet wird, bei Erwachsenen und Jugendlichen, deren Knochen voll entwickelt sind, angewendet. Es wird bei Patienten angewendet, die nicht operiert werden können oder bei denen eine Operation zu schweren Problemen führen würde.

Xgeva erhielt die Genehmigung für das Inverkehrbringen im April 2011. Es enthält den Wirkstoff Denosumab und ist als Lösung erhältlich, die unter die Haut gespritzt wird.

Wofür sollte Xgeva angewendet werden?

Xgeva sollte auch für die Behandlung von bösartiger Hyperkalzämie (hohem Kalziumgehalt im Blut infolge einer Krebserkrankung) angewendet werden, bei der eine vorhergehende Therapie mit Bisphosphonaten nicht angesprochen hat.

Ein hoher Kalziumgehalt ist eine schwere Komplikation, die bei Krebspatienten in den letzten Stadien der Krankheit auftreten kann.

Wie wirkt Xgeva?

Der Wirkstoff in Xgeva, Denosumab, ist ein monoklonaler Antikörper, der so entwickelt wurde, dass er ein bestimmtes Protein mit der Bezeichnung RANKL erkennt und daran bindet. RANKL wirkt an der Aktivierung der Osteoklasten mit, also der Zellen im Körper, die am Abbau des Knochengewebes beteiligt sind. Dadurch, dass Denosumab an RANKL bindet und dieses hemmt, vermindert es die Bildung und Aktivität der Osteoklasten. Dies wiederum führt zu einem geringeren Verlust an Knochenmasse, was die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen und anderen schwerwiegenden Knochenkomplikationen senkt, und verringert auch den Kalziumgehalt im Blut.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen hat die Ergebnisse einer Studie vorgelegt, an der 33 Patienten mit Hyperkalzämie teilnahmen. In dieser Studie wurde Xgeva nicht mit anderen Behandlungen verglichen. Als Hauptkriterium für die Wirksamkeit wurde die Zahl der Patienten genommen, die auf die Behandlung ansprachen, wobei eine Senkung des Kalziumgehalts im Blut auf 2,9 mmol/l oder darunter innerhalb von zehn Tagen nach der ersten Dosis festgelegt worden war.

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

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem der CHMP die anfänglich von dem Unternehmen eingereichten Unterlagen ausgewertet und eine Liste von Fragen formuliert hatte. Das Unternehmen hatte zum Zeitpunkt der Rücknahme die Fragen noch nicht beantwortet.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der Prüfung der Daten bestanden seitens des CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der CHMP war der vorläufigen Ansicht, dass Xgeva für die Behandlung von Hyperkalzämie infolge von Krebserkrankungen, die auf eine Behandlung mit Bisphosphonaten nicht angesprochen hat, nicht hätte zugelassen werden können.

Der CHMP war der Ansicht, dass die Hauptstudie mehrere Probleme aufwies, die es ihm nicht ermöglichten, sich ein Urteil über die Wirksamkeit von Xgeva zu bilden: Die Studie beinhaltete keinen Vergleich von Xgeva mit anderen Behandlungen und umfasste nur eine kleine Zahl von Patienten; es war nicht sicher, ob die Patienten auf Bisphosphonate angesprochen hatten, da der vorherige Kalziumgehalt im Blut der Patienten nicht vorlag. Da die Patienten ferner bereits gegen Hyperkalzämie behandelt wurden bzw. eine Behandlung mit Bisphosphonaten erst kürzlich eingestellt worden war, war es nicht möglich, das Ausmaß der Wirksamkeit zu bestimmen bzw. festzustellen, ob die in der Studie beobachtete positive Wirkung auf die Gabe von Xgeva zurückzuführen ist oder ob dies eine Folge dieser anderen Behandlungen war.

Zum Zeitpunkt der Rücknahme war der CHMP daher der Ansicht, dass die Ergebnisse der Studie nicht ausreichten, und gelangte zu dem Schluss, dass das Arzneimittel auf der Grundlage der von dem Unternehmen vorgelegten Daten nicht hätte zugelassen werden können.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

In dem Schreiben, in dem das Unternehmen die Agentur über die Rücknahme des Antrags informiert, erklärte es, dass es den Antrag zurücknimmt, weil der CHMP die vorgelegten Daten für nicht ausreichend befunden hat, um feststellen zu können, dass die positive Wirkung von Xgeva die Risiken der Behandlung von Hyperkalzämie infolge von Krebserkrankungen mit diesem Medikament überwiegt.

Das Rücknahmeschreiben ist [hier](#) verfügbar.

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

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass derzeit keine klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programme mit Xgeva durchgeführt werden.

Was geschieht mit Xgeva für die Vorbeugung und Behandlung anderer Krankheiten?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Xgeva bei den bereits zugelassenen Indikationen.

Den vollständigen Wortlaut des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts für Xgeva finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).