

27 janvier 2017
EMA/47097/2017
EMA/H/C/002173/II/0045

Questions et réponses

Retrait de la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Xgeva (déno sumab)

Le 13 janvier 2017, Amgen Europe BV a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande visant à autoriser l'utilisation de Xgeva dans le traitement de l'hypercalcémie maligne (taux élevés de calcium dans le sang causés par un cancer).

Qu'est-ce que Xgeva?

Xgeva est un médicament utilisé pour la prévention des complications osseuses chez les adultes atteints d'une tumeur solide qui s'est étendue aux os. Ces complications comprennent des fractures (os cassés), une compression médullaire (lorsque la moelle épinière est comprimée par l'os) ou des complications nécessitant une radiothérapie (traitement par des rayons) ou une intervention chirurgicale.

Xgeva est également utilisé pour le traitement d'un type de cancer osseux appelé tumeur osseuse à cellules géantes chez les adultes et les adolescents dont les os se sont complètement développés. Il est utilisé chez les patients qui ne peuvent pas être traités par chirurgie ou chez lesquels un traitement chirurgical provoquerait de graves problèmes.

Xgeva est autorisé depuis juillet 2011. Il contient le principe actif déno sumab et est disponible sous la forme d'une solution à injecter sous la peau.

Dans quel cas Xgeva devait-il être utilisé?

Xgeva devait également être utilisé pour réduire l'hypercalcémie maligne (taux élevés de calcium dans le sang causés par un cancer) chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par des médicaments appelés bisphosphonates.

Des taux de calcium élevés constituent une complication grave qui peut affecter les patients atteints d'un cancer en phase terminale.

Comment Xgeva agit-il?

Le principe actif de Xgeva, le dénosumab, est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une protéine qui a été conçue pour reconnaître une autre protéine appelée RANKL et pour s'y fixer. RANKL intervient dans l'activation des ostéoclastes, les cellules du corps qui contribuent à la dégradation du tissu osseux. En se fixant sur l'antigène RANKL et en le bloquant, le dénosumab diminue la formation et l'activité des ostéoclastes. Cela réduit la perte osseuse, ainsi que la probabilité de survenue de fractures et d'autres complications osseuses graves, et réduit également le taux de calcium dans le sang.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les résultats d'une étude menée sur 33 patients atteints d'hypercalcémie. Xgeva n'a été comparé avec aucun autre traitement dans le cadre de cette étude. La principale mesure de l'efficacité reposait sur le nombre de patients qui avaient répondu au traitement, la réponse étant définie comme une baisse du taux de calcium dans le sang jusqu'à 2,9 mmol/l ou moins dans un délai de 10 jours à compter de la première dose.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande a été retirée après que le CHMP eut évalué la documentation initiale présentée par la société et établi une liste de questions. Au moment du retrait, la société n'avait pas encore répondu aux questions.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données, au moment du retrait, le CHMP avait des réserves et estimait à ce stade que Xgeva n'aurait pas pu être approuvé pour le traitement de l'hypercalcémie causée par un cancer chez des patients ne répondant pas à un traitement par bisphosphonates.

Le CHMP estimait que l'étude principale présentait plusieurs problèmes qui ne lui permettaient pas de tirer des conclusions sur l'efficacité de Xgeva: l'étude n'a comparé Xgeva avec aucun autre traitement et n'a été menée que sur un nombre de patients limité, et il n'était pas certain que les patients avaient répondu aux bisphosphonates, étant donné que leurs taux de calcium antérieurs n'étaient pas disponibles. Par ailleurs, étant donné que les patients prenaient d'autres traitements contre l'hypercalcémie ou avaient récemment arrêté leur traitement à base de bisphosphonates, il n'était pas possible de déterminer l'ampleur de l'effet ou si les bénéfices observés dans le cadre de l'étude résultaient de la prise de Xgeva ou de ces autres traitements.

Par conséquent, au moment du retrait, l'avis du CHMP était que les résultats de l'étude n'étaient pas suffisants et le CHMP a conclu que le médicament n'aurait pas pu être approuvé sur la base des données présentées par la société.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa lettre notifiant à l'Agence le retrait de la demande, la société a indiqué qu'elle retirait sa demande car le CHMP estimait que les données fournies étaient insuffisantes pour conclure que les

bénéfices de Xgeva étaient supérieurs à ses risques dans le traitement de l'hypercalcémie causée par un cancer.

La lettre de retrait est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a actuellement aucun essai clinique ni programme d'utilisation compassionnelle en cours pour Xgeva.

Qu'en est-il de l'utilisation de Xgeva pour la prévention et le traitement d'autres maladies?

Il n'y a aucune conséquence sur l'utilisation de Xgeva dans ses indications déjà autorisées.

Le rapport européen public d'évaluation complet relatif à Xgeva est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.