



27 gennaio 2017  
EMA/47097/2017  
EMEA/H/C/002173/II/0045

### **Domande e risposte**

---

## Ritiro della domanda di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Xgeva (denosumab)

Il 13 gennaio 2017 Amgen Europe BV ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) la propria intenzione di ritirare la domanda per Xgeva, farmaco destinato al trattamento dell'ipercalcemia da tumori maligni (elevati livelli di calcio nel sangue causati da tumori maligni).

### **Che cos'è Xgeva?**

Xgeva è un farmaco usato per la prevenzione di complicazioni a carico dell'apparato scheletrico in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa. Tali complicazioni comprendono fratture, compressione del midollo spinale (situazione in cui l'osso comprime il midollo spinale) o complicazioni che rendono necessaria la radioterapia o l'intervento chirurgico.

Xgeva è altresì usato nel trattamento di un tipo di tumore osseo denominato tumore osseo a cellule giganti negli adulti e negli adolescenti in cui l'apparato scheletrico si è già interamente sviluppato. È usato in pazienti che non possono essere trattati con la chirurgia o nei quali la chirurgia provocherebbe gravi problemi.

Xgeva è autorizzato dal luglio 2011. Contiene il principio attivo denosumab ed è disponibile sotto forma di soluzione da iniettare sotto la cute.

### **Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Xgeva?**

Xgeva si sarebbe dovuto utilizzare per ridurre l'ipercalcemia da tumori maligni (elevati livelli di calcio nel sangue causati da tumori maligni) che non ha risposto a un precedente trattamento con bifosfonati.

Elevati livelli di calcio sono una grave complicanza che può colpire i pazienti affetti da tumori maligni negli ultimi stadi della malattia.



## **Come agisce Xgeva?**

Il principio attivo di Xgeva, denosumab, è un anticorpo monoclonale, una proteina che è stata concepita per riconoscere un'altra proteina chiamata RANKL e legarsi a essa. La proteina RANKL è coinvolta nell'attivazione degli osteoclasti, le cellule dell'organismo responsabili della scomposizione del tessuto osseo. Legandosi a RANKL e inibendone l'azione, denosumab riduce la formazione e l'attività degli osteoclasti. Questo, a sua volta, limita la perdita di sostanza ossea, rendendo meno probabili gli episodi di fratture e altre gravi complicazioni a carico dell'apparato scheletrico, oltre ad abbassare i livelli di calcio nel sangue.

## **Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?**

La ditta ha presentato i risultati di uno studio su 33 pazienti con ipercalcemia. In tale studio Xgeva non è stato confrontato con altri trattamenti. La principale misura dell'efficacia si basava sul numero di pazienti che avevano risposto al trattamento, cioè i cui livelli di calcio nel sangue erano scesi a 2,9 mmol/l o meno entro 10 giorni dalla prima somministrazione.

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

La domanda è stata ritirata dopo che il CHMP aveva valutato la documentazione iniziale fornita dalla ditta e aveva formulato un elenco di domande. Al momento del ritiro l'azienda non aveva ancora risposto alle domande.

## **Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?**

In base all'esame dei dati, al momento del ritiro della domanda, il CHMP aveva alcuni dubbi ed era provvisoriamente del parere che Xgeva non potesse essere autorizzato per il trattamento dell'ipercalcemia causata da tumori maligni e che non ha risposto al trattamento con bifosfonati.

Il CHMP riteneva che vi fossero diversi problemi nello studio principale, che non consentivano al Comitato di stabilire, in via conclusiva, l'efficacia di Xgeva: lo studio non comparava Xgeva con alcun altro trattamento e includeva solo un esiguo numero di pazienti; non si sapeva con certezza se la condizione dei pazienti avesse risposto ai bifosfonati, in quanto i livelli di calcio precedenti dei pazienti non erano disponibili. Inoltre, poiché i pazienti venivano trattati allo stesso tempo con altre terapie per l'ipercalcemia o avevano sospeso il trattamento con i bifosfonati di recente, non era possibile determinare la portata dell'effetto o se i benefici osservati nello studio fossero dovuti alla somministrazione di Xgeva o fossero gli effetti degli altri trattamenti.

Pertanto, al momento del ritiro della domanda, il CHMP riteneva che i risultati dello studio non fossero sufficienti e aveva concluso che il medicinale non poteva essere autorizzato sulla base dei dati presentati dalla ditta.

## **Quali sono i motivi invocati dalla ditta per il ritiro della domanda?**

Nella lettera con cui notifica all'Agenzia il ritiro della domanda, la ditta ha dichiarato di volerla ritirare perché il CHMP aveva giudicato i dati forniti insufficienti per concludere che i benefici di Xgeva superavano i rischi nel trattamento dell'ipercalcemia causata da tumori maligni.

La lettera di ritiro della domanda è consultabile [qui](#).

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

La ditta ha informato il CHMP che non sono in corso sperimentazioni cliniche o programmi di uso compassionevole con Xgeva.

## **Che cosa succede nel caso di Xgeva usato per il trattamento di altre patologie?**

Non vi sono conseguenze per l'uso di Xgeva nelle indicazioni già autorizzate.

La versione completa della relazione pubblica di valutazione europea per Xgeva è disponibile sul sito Internet dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports).