

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

Vragen en antwoorden

Intrekking van de aanvraag tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Xgeva (denosumab)

Op 13 januari 2017 heeft de firma Amgen Europe BV het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Xgeva voor de behandeling van hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit (hoge calciumwaarden in het bloed veroorzaakt door kanker) in te trekken.

Wat is Xgeva?

Xgeva is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de preventie van botcomplicaties bij volwassenen met een vaste tumor die zich naar het bot heeft uitgezaaid. Dit soort complicaties zijn onder andere fracturen (botbreuken), ruggenmergcompressie (samendrukking van het ruggenmerg door het bot) of complicaties waarbij radiotherapie (bestralingsbehandeling) of een operatie nodig is.

Xgeva wordt ook gebruikt voor de behandeling van een type botkanker met de naam reuzenceltumor van het bot bij volwassenen en bij jongeren van wie de botten volledig zijn ontwikkeld. Het middel wordt gebruikt bij patiënten die niet kunnen worden behandeld via een operatie of bij wie een operatie ernstige problemen zou veroorzaken.

Xgeva is goedgekeurd sinds juli 2011. Het bevat de werkzame stof denosumab en is beschikbaar als oplossing voor injectie onder de huid.

Voor welke behandeling was Xgeva bedoeld?

Xgeva was ook bedoeld om te worden gebruikt voor de vermindering van hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit (hoge calciumwaarden in het bloed veroorzaakt door kanker) bij het uitblijven van een respons op een eerdere behandeling met geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd.

Hoge calciumwaarden vormen een ernstige complicatie bij kankerpatiënten in de laatste stadia van hun ziekte.

Hoe werkt Xgeva?

De werkzame stof in Xgeva, denosumab, is een monoklonaal antilichaam, een eiwit dat zodanig is ontwikkeld dat het een ander eiwit, RANKL genoemd, herkent en zich daaraan bindt. RANKL is betrokken bij de activering van osteoclasten, de cellen in het lichaam die een rol spelen bij de afbraak van botweefsel. Door zich aan RANKL te hechten en het te blokkeren, remt denosumab de vorming en de activiteit van de osteoclasten. Hierdoor wordt de afbraak van bot verminderd en treden botbreuken en andere ernstige botcomplicaties minder vaak op. Tevens worden de calciumwaarden in het bloed verlaagd.

Welke documentatie heeft de firma ingediend ter ondersteuning van de aanvraag?

De firma heeft de resultaten ingediend van een onderzoek waarbij 33 patiënten met hypercalciëmie betrokken waren. In dat onderzoek werd Xgeva niet met andere behandelingen vergeleken. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat een respons op de behandeling vertoonde, gedefinieerd als een daling van de bloedcalciumwaarden tot 2,9 mmol/l of lager binnen tien dagen na de eerste dosis.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in nadat het CHMP de oorspronkelijke, door de firma verstrekte documentatie had bestudeerd en een lijst met vragen had opgesteld. Op het ogenblik van de intrekking had de firma de vragen nog niet beantwoord.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie had het Comité op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Xgeva niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van hypercalciëmie die is veroorzaakt door kanker en die niet reageert op behandeling met bisfosfonaten.

Het CHMP was van mening dat er diverse problemen waren met het hoofdonderzoek waardoor het Comité niet tot een conclusie kon komen over de werkzaamheid van Xgeva: bij het onderzoek werd Xgeva niet met andere behandelingen vergeleken en was slechts een klein aantal patiënten betrokken; het was niet zeker of de aandoening van de patiënten al dan niet had gereageerd op bisfosfonaten, omdat de voorafgaande calciumwaarden van de patiënten niet beschikbaar waren. Aangezien de patiënten andere behandelingen voor hypercalciëmie kregen of pas recentelijk waren gestopt met de behandeling met bisfosfonaten, was het bovendien niet mogelijk de werkingsgraad te bepalen of vast te stellen of de waargenomen voordelen in het onderzoek aan Xgeva of aan de werking van deze andere behandelingen toe te schrijven waren.

Daarom was het CHMP op het ogenblik van de intrekking van mening dat de resultaten van het onderzoek ontoereikend waren, en concludeerde het CHMP dat het geneesmiddel niet kon worden goedgekeurd op basis van de door de firma overgelegde informatie.

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

In de brief waarin de firma het Geneesmiddelenbureau op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag, stelde de firma dat zij de aanvraag introk omdat het CHMP de verstrekte informatie ontoereikend achtte om te concluderen dat de voordelen van Xgeva groter zijn dan de risico's bij de behandeling van hypercalciëmie veroorzaakt door kanker.

De intrekkingbrief is [hier](#) te vinden.

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

De firma heeft het CHMP meegedeeld dat er momenteel geen klinische proeven met Xgeva lopen en dat het geneesmiddel niet met speciale toestemming wordt toegediend.

Wat gebeurt er met Xgeva voor de preventie en behandeling van andere ziekten?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Xgeva bij de goedgekeurde indicaties.

Het volledige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Xgeva is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.