

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

Frågor och svar

Återkallande av ansökan om ändring av godkännande för försäljning av Xgeva (denosumab)

Den 13 januari 2017 underrättade Amgen Europe BV officiellt Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) om att de önskar återkalla sin ansökan om godkännande för försäljning för Xgeva, som var avsett för behandling av elakartad hyperkalcemi (höga kalciumnivåer i blodet orsakade av cancer).

Vad är Xgeva?

Xgeva är ett läkemedel som används för att förhindra skelettkomplikationer hos vuxna med en solid tumör som spridit sig till skelettet. Exempel på sådana komplikationer är frakturer (benbrott), ryggmärgskompression (när ryggmärgen trycks ihop av skelettet) eller komplikationer som kräver strålbehandling eller kirurgiska ingrepp.

Xgeva används även för att behandla en typ av skelettcancer som kallas jättecellstumör i skelettet hos vuxna och ungdomar vars skelett har vuxit färdigt. Det ges till patienter som inte kan behandlas genom kirurgi eller där kirurgi skulle leda till allvarliga problem.

Xgeva har varit godkänt sedan juli 2011. Det innehåller den aktiva substansen denosumab och tillhandahålls i form av en lösning som ska injiceras under huden.

Vad skulle Xgeva användas för?

Xgeva skulle även användas för att minska elakartad hyperkalcemi (höga kalciumnivåer i blodet orsakade av cancer) som inte svarade på tidigare behandling med läkemedel som kallas bisfosfonater.

Höga kalciumnivåer är en allvarlig komplikation som kan drabba cancerpatienter i de sista stadierna av deras sjukdom.

Hur verkar Xgeva?

Den aktiva substansen i Xgeva, proteinet denosumab, är en monoklonal antikropp som har utformats för att känna igen och fästa vid ett annat protein som kallas RANKL. RANKL medverkar till att aktivera osteoklasterna, de celler i kroppen som medverkar till att bryta ned benvävnaden. Genom att denosumab binder till och blockerar RANKL hämmas bildningen av och aktiviteten hos osteoklasterna. Detta leder till minskad benförlust, vilket gör att risken för frakturer och andra allvarliga skelettkomplikationer minskar. Dessutom minskar kalciumnivån i blodet.

Vad har företaget lämnat in som stöd för sin ansökan?

Företaget lade fram resultaten från en studie på 33 patienter med hyperkalcemi. I studien jämfördes inte Xgeva med andra behandlingar. Det viktigaste effektmåttet baserades på antalet patienter som svarade på behandling, dvs. där kalciumnivån i blodet minskade till 2,9 mmol/l eller lägre inom 10 dagar från första dosen.

Hur långt hade utvärderingen kommit när ansökan drogs tillbaka?

Ansökan drogs tillbaka efter att CHMP hade utvärderat den ursprungliga dokumentation som företaget lämnat in och sammanställt en frågelista. Vid tidpunkten för återkallandet hade företaget ännu inte besvarat frågorna.

Vad rekommenderade CHMP vid den tidpunkten?

Efter genomgång av de inlämnade uppgifterna hyste CHMP vid tidpunkten för återkallandet vissa betänkligheter och ansåg preliminärt att Xgeva inte skulle ha kunnat godkännas för behandling av hyperkalcemi orsakad av cancer och som inte har svarat på behandling med bisfosfonater.

CHMP ansåg att det fanns flera problem med huvudstudien, och kommittén kunde därför inte fastställa hur effektivt Xgeva är. Studien jämförde t.ex. inte Xgeva med andra behandlingar och omfattade endast ett fåtal patienter. Dessutom var det inte säkert att patienternas tillstånd hade svarat på bisfosfonater, eftersom det saknades tillgång till patienternas tidigare kalciumnivåer. Eftersom patienter fick andra behandlingar mot hyperkalcemi eller nyligen hade avslutat behandling med bisfosfonater gick det inte heller att fastställa hur stor effekten var eller huruvida de positiva effekter som observerats i studien berodde på Xgeva eller på andra behandlingar.

Vid tidpunkten för återkallandet ansåg därför CHMP att resultaten av studien inte var tillräckligt tillförlitliga och drog slutsatsen att läkemedlet inte skulle ha kunnat godkännas på grundval av de uppgifter som företaget lämnat.

Vilka skäl angav företaget till att dra tillbaka sin ansökan?

I skrivelsen till myndigheten om att ansökan återkallas uppgav företaget att det drog tillbaka sin ansökan eftersom CHMP ansåg att de uppgifter som hade tillhandahållits inte var tillräckliga för att kunna dra slutsatsen att nyttan med Xgeva övervägde riskerna vid behandling av hyperkalcemi orsakad av cancer.

Företagets skrivelse om återkallandet av ansökan finns [här](#).

Vilka följder får återkallandet för patienter som deltar i kliniska prövningar eller s.k. compassionate use-program?

Företaget har informerat kommittén för humanläkemedel om att det för närvarande inte pågår några kliniska prövningar eller s.k. compassionate use-program med Xgeva.

Vad händer med Xgeva vid behandling av andra sjukdomar?

Återkallandet får inga följder för användningen av Xgeva vid dess godkända indikationer.

Det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) för Xgeva finns i sin helhet på EMA:s webbplats: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.