



# Denosumab (Prolia) til forebygging og behandling av glukokortikoidindusert osteoporose (beinskjørhet)

Kategori i MedNytt: Legemiddel
Område i MedNytt: Muskel og skjelett
Generisk navn: denosumab
Handelsnavn: Prolia
MT søker/innehaver: Amgen Europe B.V.
Synonymer virkestoff: AMG 162
Synonymer indikasjon: Osteoporose; Beinskjørhet, Sekundær osteoporose

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, og har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Denosumab (Prolia) er godkjent for andre indikasjoner i Norge og EU (1).

## Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input type="checkbox"/>
Blå resept	<input checked="" type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

## Beskrivelse av den nye metoden

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som bindes med høy affinitet og spesifitet til RANKL (reseptoraktivator av nukleær faktor kappa-B-ligand). Dermed forhindres aktivering av dens reseptor, RANK, som finnes på overflaten av osteoklastprekursorer og osteoklaster. Når RANKL/RANK-interaksjonen forhindres, hemmes osteoklastdannelse, -funksjon og -overlevelse, slik at beinresorpsjonen reduseres i både kortikalt og trabekulært bein. Denosumab (Prolia) er godkjent til behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn som har økt risiko for brudd, og til behandling av beintap assosiert med hormonbehandling hos menn med prostatakreft med økt risiko for brudd. Denosumab (Xgeva) er godkjent til forebygging av skjelettelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av bein, ryggmargskompresjon eller beinkirurgi) hos voksne med beinmetastaser fra solide tumorer, og til behandling av voksne og skjelettmodne ungdom med kjempecelletumor i bein når operasjon (reseksjon) ikke er mulig. Denosumab (Prolia) administreres som subkutan injeksjon (1,2).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Osteoporose er en tilstand med redusert beinmasse og forandringer i beinvevets mikroarkitektur som fører til redusert styrke og økt risiko for beinbrudd, særlig i ryggvirvler, hofte og underarm. Redusert beinmasse er bare en av flere risikofaktorer for brudd. Annen sykdom (revmatiske, gastrointestinale og endokrine), legemiddelbruk (bl.a. glukokortikoider), uheldig livsstil (røyking, overforbruk av alkohol, manglende fysisk aktivitet, dårlig ernæring), generell falltendens, samt arv må også tas med i betraktningen når behandling skal vurderes. De sterkeste risikofaktorene for brudd i tillegg til alder og kjønn, er lav beinmasse, tidligere brudd etter 50-årsalder og langvarig glukokortikoidterapi. Bortfall av østrogenproduksjon er viktigste årsak til at kvinner mister beinvev etter menopause, men en rekke tilleggsfaktorer vil ha betydning for om man faktisk utvikler osteoporose. Hos menn er de viktigste etiologiske faktorer bortfall av androgenproduksjon, bruk av glukokortikoider samt overforbruk av alkohol. Livstidsrisiko for å få et beinbrudd for en 50 år gammel kvinne er nesten 50 % og for en 50 år gammel mann ca. 20 %. Av ukjente årsaker ser det ut til at risiko i Norge er spesielt høy, og det ser også ut til at risiko for brudd er økende i befolkningen (2).

## Dagens behandling

Vitamin D og kalsium er basisbehandling, og de siste 10-15 år har en rekke nye legemidler fått markedsføringstillatelse. Disse kan deles i to hovedgrupper: a) de som reduserer beinbrytningen (hemmer osteoklastenes aktivitet; resorpsjonshemming), f.eks. bisfosfonater, østrogenreseptormodulerende middel (raloksifen), østrogen, tibolon, kalsitonin og denosumab, eller b) de som øker beinoppbyggingen (øker oseblastenes aktivitet, formasjonsstimulering), f.eks. parathyreoideahormon (teriparatide) og androgene steroider (testosteron).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Det foreligger minst en relevant norsk metodevurdering eller systematisk oversikt:

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering av virkestoffet, men med en annen indikasjon (forebygging av beinbrudd hos pasienter med skjelettrelaterte metastaser (se Nye metoder [ID2014\\_003](#)).
- Det er utarbeidet et norsk metodevarsel for denosumab (Xgeva) til behandling av malign hyperkalsemi hos pasienter som er refraktære til behandling med bisfosfonater, men produsenten har trukket søknaden om markedsføringsstillatelse (se Nye metoder [ID2017\\_007](#)).

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt:

- Crandall CJ et al. (2012). *Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report*. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/>
- Freemantle N et al. (2013). Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 24(1),209-17. Kommentert sammendrag tilgjengelig fra: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12013008589>
- Onishi A et al. Human parathyroid hormone for preventing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis [Cochrane Protocol]. York: PROSPERO Prospective Register of Systematic Reviews. [oppdatert 06. Mai 2015]. Tilgjengelig fra: [https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42015019930](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015019930)

### Metodevarlser

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel:

- *Denosumab for glucocorticoid-induced osteoporosis*. (2014). Newcastle: Innovation Observatory, NHS. Hentet fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/denosumab-for-glucocorticoid-induced-osteoporosis/>
- *Denosumab - Prolia Glucocorticoid-induced osteoporosis*. [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 04. april 2017 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/denosumab/>
- *Denosumab: London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document*. (2010). Middlesex: London New Drugs Group. Hentet fra [https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2010/06/Denosumab\\_May\\_2010.pdf](https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2010/06/Denosumab_May_2010.pdf)

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase
Pasienter $\geq$ 18 år som er behandlet med glukokortikoider. Det stilles krav til BMD eller beinbrudd i forhold til alder (N = 795).	Denosumab	Risedronsyre	BMD i ryggvirvler etter 12 måneders behandling	<a href="#">NCT01575873</a> , fase III
Pasienter > 18 år som behandles med prednisolon $\geq$ 2,5 mg/dag i $\geq$ 12 mnd (N = 220).	Denosumab	Alendronsyre	BMD i ryggvirvler etter 12 måneder	<a href="#">NCT03005678</a> , fase IV
Pasienter > 18 år som er behandlet med prednisolon > 2,5 mg/dag og som også har fått behandling med bisfosfonater ( $\geq$ 2 år). Det stilles krav til BMD eller beinbrudd (N = 40)	Denosumab	Bisfosfonater	BMD i ryggvirvler ved baseline, og etter 6 og 12 måneder.	<a href="#">NCT01465568</a> , fase IV

BMD = Bone Mineral Density (beinmineraltetthet), \*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
------------------------	-------------------------------------	--

Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	
<b>Hovedkilder til informasjon</b>		
Hovedkilder for metodevarselet er:		
(1) Prolia: Preparatomtale (SPC). Tilgjengelig fra <a href="#">EMA</a> sin nettside.		
(2) Denosumab (L17.2.4): Legemiddelhåndboka (oppdatert 01.03.2017). Tilgjengelig fra: <a href="http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bdenosumab/273359">http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bdenosumab/273359</a>		
Se under arkfanen <a href="#">mer om oss</a> for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.		
Første varsel	25.04.2017	
Siste oppdatering	19.05.2017	

UTKAST