



# Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft)

Kategori i MedNytt: legemiddel

Område i MedNytt: muskel og skjelett, blod; kreft

Generisk navn: denosumab

Handelsnavn: Xgeva

MT søker/innehaver: Amgen Europe B.V.

Synonymer virkestoff: AMG 162

 Synonymer indikasjon: ENG: Plasma-Cell Myeloma; Myelomatosis; Kahler Disease; Myeloma-Multiple; Bone metastases  
 NO: Myelomatose; Kahlers sykdom; Medullært plasmocytom; Multiple myelomer; Plasmacellemyelom; Skjelettmetastaser

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (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) (6). Denosumab (Xgeva) er allerede godkjent i Norge og EU til forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av bein, ryggmargskompresjon eller beinkirurgi) hos voksne med beinmetastaser fra solide tumorer, samt til behandling av voksne og skjelettmodne ungdommer med kjempecelletumor i bein når operasjon (reseksjon) ikke er mulig (1).

## Forventet finansieringsordning

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

## Beskrivelse av den nye metoden

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som gjenkjenner og bindes med høy affinitet og spesifisitet 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 dannelsen, funksjonen og overlevelsen av osteoklaster, og dette reduserer beinresorpsjon og kreftindusert destruksjon av bein. Økt osteoklast-aktivitet, stimulert av RANKL, er en viktig mediatorsubstans for beinnedbrytning ved metastatisk beinsykdom og myelomatose.

Denosumab er også markedsført under handelsnavnet Prolia, og 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) administreres som subkutan injeksjon (1,2).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose skyldes ondartet vekst av plasmaceller og dannelse av myelomceller. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner. Når myelomcellene vokser i beinmargen kan de undertrykke produksjonen av andre normale blodceller og føre til lav blodprosent (anemi), nedsatt immunforsvar (infeksjonstendens) eller lavt antall blodplater (blødningsrisiko). De kan også påvirke balansen mellom beinnedbrytning og beinoppbygning slik at man får områder med nedsatt beintetthet (osteolyttiske lesjoner), som kan føre til beinskjørhet og brudd. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnostidspunktet (3). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for behandlingen.

## Dagens behandling

Det foreligger et Nasjonalt pakkeforløp for myelomatose (4), og retningslinjer for behandling er gitt i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer (5). Det finnes flere ulike bisfosfonater på markedet som benyttes til å forebygge skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med skjelettmetastaser. Forebyggende behandling av skjelettrelaterte hendelser med bisfosfonater eller denosumab skal supplere stråleterapi og den systemiske behandlingen av grunnlidelsen (dvs. gis som tilleggshandling).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering av virkestoffet, men med en annen indikasjon (forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med beinmetastaser fra solide tumorer) (se Nye metoder [ID2014\\_003](#)).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt:

- Hageman K, et al. (2013). The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. *Ann Pharmacother.* 47(7-8),1069-74. [Sammendrag: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780806>]
- Koo K, et al. (2013). Comparing cost-effectiveness analyses of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases. *Support Care Cancer.* 21(6),1785-91. [Sammendrag: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519570> ]
- Peddi P, et al. (2013). Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 39(1),97-104. [Sammendrag: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898302> ]
- Sun L, et al. (2013). Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol.* 36(4),399-403. [Sammendrag: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772430> ]
- Ford J, et al. (2013). Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Health Technol Assess.* 17(29),1-386. [Fulltekst: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780939/> ]
- Wang Z, et al. (2015). Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist.* 20(4),440-9. [Sammendrag: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732263> ]

#### Metodevarlser

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 markedsføringstillatelse (se Nye metoder [ID2017\\_007](#)).

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel:

- Denosumab: Xgeva - Bone metastases from multiple myeloma, reduction in skeletal related events. (05. april 2017). [London: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 05. Mai 2017 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/denosumab/>]
- Denosumab (AMG-162) for prostate cancer - hormone-refractory non-metastatic, prevention of metastases. (November 2008). Birmingham: The National Horizon Scanning Centre. Hentet 05. mai 2017 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/denosumab-amg-162-for-prostate-cancer-hormone-refractory-non-metastatic-prevention-of-metastases/>

#### 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	Forventet ferdig
Pasienter ≥ 18 år med langtkommen kreft (solide tumorer, myelomatose, lymfomer), og minst én skjelettmetastase/lyttisk beinlesjon (N=1779).	Denosumab	Zoledronsyre	Tid til første skjelettrelaterte hendelse (SRE) i studien.	<a href="#">NCT00330759</a> fase III	Avsluttet oktober 2011
Pasienter ≥ 18 år med langtkommen kreft (hormonrefraktær prostatakreft, brystkreft, myelomatose) og skjelettmetastaser (N=35)	Denosumab	Ingen	Antall overlevende; sikkerhet og tolerabilitet av behandlingen.	<a href="#">NCT00950911</a> , fase III	Avsluttet april 2012
Pasienter ≥ 18 år med myelomatose (N=1718).	Denosumab	Zoledronsyre	Tid til første skjelettrelaterte hendelse (SRE) i studien.	<a href="#">NCT01345019</a> , fase III	Mars 2019

SRE = skeletal related event, \*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"/>	
<b>Hva slags metodevurdering kan være aktuell</b>		
Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	
<b>Hovedkilder til informasjon</b>		
<p>Hovedkilder for metodevarselet er:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Xgeva: Preparatomtale (SPC). Tilgjengelig fra <a href="#">EMA</a> sin nettside.</li> <li>(2) Denosumab (L17.2.4): Norsk legemiddelhandbok (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></li> <li>(3) Myelomatose; Oncolox [oppdatert 03.08.2015]. Tilgjengelig fra: <a href="http://oncolex.no/Myelomatose">http://oncolex.no/Myelomatose</a></li> <li>(4) Pakkeforløp for myelomatose, Helsedirektoratet [oppdatert 01.08.2016]. Tilgjengelig fra <a href="https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-myelomatose">https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-myelomatose</a></li> <li>(5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2542). Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Tilgjengelig fra: <a href="http://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer">http://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer</a></li> <li>(6) Denosumab: Xgeva · Bone metastases from multiple myeloma, reduction in skeletal related events. (05. april 2017). [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 05. Mai 2017 fra <a href="https://www.sps.nhs.uk/medicines/denosumab/">https://www.sps.nhs.uk/medicines/denosumab/</a></li> </ol>		
Se under arkfanen <a href="#">mer om oss</a> for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.		
Første varsel	24.05.2017	
Siste oppdatering	26.05.2017	