



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

Metodetype: Legemiddel

Emne i MedNytt: Muskel og skjelett

Generisk navn: denosumab

Handelsnavn: Prolia

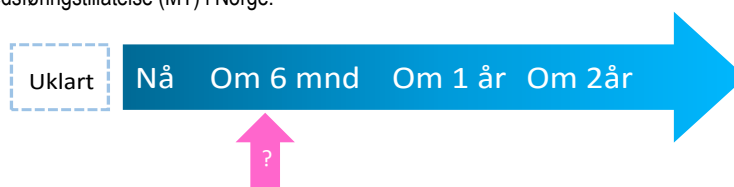
MT søker/innehaver: Amgen Europe B.V.

Synonymer virkestoff: AMG 162

Synonymer indikasjon: Osteoporose; Beinskjørhet, Sekundær osteoporose

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv 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). Denosumab (Prolia) er godkjent for andre indikasjoner i Norge og EU (1).

Forventet finansieringsordning

Sykehus	☐
Blå resept	☒
Egenfinansiering	☐
Usikkert	☐

Beskrivelse av den nye metoden

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som bindes med høy affinitet og spesifisitet til reseptoraktivator av nukleær faktor kappa-B-ligand (RANKL). Dermed forhindres aktivering av RANK reseptor 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 skjelettrelaterte 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, hofter 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 tilleggsskiltorer 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 markedsføringsstillatelse. 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 beinoppbygningen (øker osteoblastenes 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 av virkestoffet, men med en annen indikasjon (forebygging av beinbrudd hos pasienter med skjelettrelaterte metastaser (se Nye metoder [ID2014_003](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi kjenner ikke til oppdaterte systematiske oversikter eller metodevurderinger, men det foreligger en protokoll for utarbeidelse av en Cochrane -rapport (3)

Metodevarslar

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 flere internasjonale metodevarslar (1,4).

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 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	NCT01575873 , fase III	Juni 2017
Pasienter > 18 år som behandles med prednisolon $\geq 2,5$ mg/dag i ≥ 12 mnd (N = 220).	Denosumab	Alendronsyre	BMD i ryggvirvler etter 12 måneder	NCT03005678 , fase IV	Februar 2020
Pasienter > 18 år som er behandlet med prednisolon $> 2,5$ mg/dag og som også har fått behandling med bisfosfonater (≥ 2 år). Det stilles krav til BMD eller beinbrudd (N = 40)	Denosumab	Bisfosfonater	BMD i ryggvirvler ved baseline, og etter 6 og 12 måneder.	NCT01465568 , fase IV	Juni 2014, Publiserte data foreligger

BMD = Bone Mineral Density (beinmineralitet), *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Prolia: Preparatomtale (SPC). Tilgjengelig fra [EMA](#) sin nettside.
2. Denosumab (L17.2.4): Legemiddelhandboka (oppdatert 01.03.2017). Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bdenosumab/273359>
3. 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
4. Denosumab for glucocorticoid-induced osteoporosis. Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, NHS (2014). Hentet fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/denosumab-for-glucocorticoid-induced-osteoporosis/>

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslar.

Første varsel 26.05.2017 Utkast fra Legemiddelverket

Siste oppdatering 15.06.2017