

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)



## Denosumab

Für die Therapie der Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause und die Behandlung des Knochenschwunds im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko bringt der Wirkstoff Denosumab (Prolia®) keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber den kostengünstigeren oralen Bisphosphonaten. Zu beachten ist das erhöhte Risiko schwerwiegender Infektionen und das zur Zeit nicht abschätzbare Risiko für maligne Neuerkrankungen, da Daten zur Langzeitsicherheit von Denosumab nicht vorliegen.

### Indikation

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.
- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei der Behandlung der Osteoporose sollte eine medikamentöse Therapie (unter Berücksichtigung der Höhe des Osteoporoserisikos) erst dann eingeleitet werden, wenn Basismaßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, Änderung des Lebensstils sowie Vitamin D- und Kalzium-Supplementierung (wenn durch Ernährung nicht auszugleichen) zu keiner ausreichenden Osteoporose- und Frakturprophylaxe führen (1;2).
- Die Entscheidung zu einer spezifischen medikamentösen Therapie ist im Einzelfall zu fällen unter Berücksichtigung des globalen Frakturrisikos, der Begleitmedikation (z. B. Kortikosteroide in systemischer Anwendung) und von Geschlecht, Lebensalter, Menopausenalter, zusätzlichen Risikofaktoren, klinischem Stadium und Knochenstoffwechselsituation der Osteoporose.
- Zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate (z. B. Alendronsäure) eingesetzt werden. Auf eine ausreichende Basistherapie (Kalzium und Vitamin D) ist zu achten (2).
- Ein zusätzlicher Nutzen für das teurere, subkutan zu applizierende Denosumab ist bisher nicht erwiesen. Nur in Einzelfällen bei Unverträglichkeit der Bisphosphonate kann Denosumab als Mittel der Reserve eingesetzt werden. Die nach einer dreijährigen Behandlung von Denosumab angestiegene Knochendichte fällt nach Absetzen von Denosumab innerhalb eines Jahres wieder auf das Ausgangsniveau ab, wobei die Bedeutung dieses Knochendichteabfalls nach Absetzen von Denosumab für das Frakturrisiko unklar ist.
- Bei der Verordnung von Denosumab ist zu beachten, dass direkte Vergleiche mit Bisphosphonaten nicht vorliegen, ebenso wenig wie Daten zur Langzeitsicherheit (u. a. Inzidenz von Kiefernekrosen, atypische Frakturen, Mikroschäden am Kno-

chen) und zum Langzeitnutzen. Da Denosumab an den Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Liganden (RANKL), einem Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF), bindet, wirkt es auch auf das Immunsystem (u. a. auf die Differenzierung von B- und T-Zellen). Patienten sind daher über das erhöhte Risiko schwerwiegender Infektionen zu informieren. Zudem ist bei der Verordnung von Denosumab das zurzeit

noch nicht abschätzbare Risiko für maligne Neuerkrankungen zu beachten (3;4). Des Weiteren wird in der US-amerikanischen Produktinformation zu Denosumab darauf hingewiesen, dass in einer klinischen Studie unter der Behandlung mit Denosumab häufiger Pankreatitiden aufgetreten sind als unter Placebo. Patienten, die Denosumab erhalten, sollten daher über Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden (5).

## Kosten

Denosumab erhöht in Abhängigkeit von der Indikation die jährlichen Kosten einer Pharmakotherapie der Osteoporose im Vergleich zu

den oralen Bisphosphonaten bei Originalpräparaten um bis zu 160 %, gegenüber generischen Bisphosphonaten um bis zu 180 %.

Antiosteoporotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Monoklonaler Antikörper (Tumornekrosehemmstoff)				
Denosumab	Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze <sup>F,MP</sup>	0,33 mg	1 x 60 mg s.c. / alle 6 Monate	543,54
Bisphosphonate				
Alendronsäure	Fosamax® 10 mg Tabletten <sup>F,M</sup>	10 mg <sup>4</sup>	1 x 10 mg p.o. / Tag	325,80
	Fosamax® einmal wöchentlich 70 mg Tabletten <sup>F</sup>		1 x 70 mg p.o. / Woche	291,22
Alendronsäure	Generikum, 10 mg Tabletten <sup>F,M</sup>	10 mg <sup>4</sup>	1 x 10 mg p.o. / Tag	332,80
	Generikum, 70 mg Tabletten <sup>F</sup>		1 x 70 mg p.o. / Woche	190,84
Etidronatdinatrium	Didronel®-Kit 400 mg/500 mg Tabletten <sup>F</sup>	400 mg <sup>5</sup>	1 x 400 mg p.o. / Tag für 14 Tage pro Behandlungszyklus <sup>6</sup>	271,11 <sup>7</sup>
	Generikum, 200 mg Tabletten <sup>F</sup>		1 x 400 mg p.o. / Tag für 14 Tage pro Behandlungszyklus <sup>6</sup>	221,00
Ibandronsäure	Bonviva® 150 mg Filmtabletten <sup>F</sup>	5 mg <sup>8</sup>	1 x 150 mg p.o. / Monat	369,12
	Bonviva® 3 mg Injektionslösung, Fertigspritze <sup>F</sup>	33 µg <sup>9</sup>	1 x 3 mg i.v. / alle 3 Monate	502,24
Risedronatnatrium	Actonel® 5 mg Filmtabletten <sup>F</sup>	5 mg <sup>10</sup>	1 x 5 mg p.o. / Tag	318,26
	Actonel® einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten <sup>F,M</sup>		1 x 35 mg p.o. / Woche	334,80
Risedronatnatrium	Generikum, 35 mg Filmtabletten <sup>F,M</sup>	5 mg <sup>10</sup>	1 x 35 mg p.o. / Woche	207,22
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg Infusionslösung <sup>F,M</sup>	14 µg <sup>11</sup>	1 x 5 mg i.v. / Jahr	470,22 <sup>12</sup>
Sonstige				
Parathyroid-hormon	Preotact® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Patronen <sup>F</sup>	100 µg	1 x 100 µg s.c. / Tag	6382,42 <sup>13</sup>
Raloxifenhydrochlorid	Evista® 60 mg Filmtabletten <sup>F</sup>	60 mg	1 x 60 mg p.o. / Tag	468,63
	Optruma® 60 mg Filmtabletten <sup>F</sup>		1 x 60 mg p.o. / Tag	472,94
Strontiumranelat	Protelos® Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <sup>F</sup>	2 g	1 x 2 g p.o. / Tag	527,38
Teriparatid	Forsteo® Injektionslösung in vorgefülltem Injektor <sup>F,M</sup>	20 µg	1 x 20 µg s.c. / Tag	6935,09 <sup>14</sup>

<sup>F</sup> Indikation: Osteoporose bei postmenopausalen Frauen; <sup>M</sup> Indikation: Osteoporose bei Männern; <sup>MP</sup> Indikation: Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom

Weitere Indikationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Stand Lauerfaxe: 01.03.2011

<sup>1</sup>Nach (6); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>bezogen auf die Säure der Alendronsäure; <sup>5</sup>Dosis pro Behandlungszyklus bezogen auf das Salz der Etidronsäure; <sup>6</sup>Behandlungszyklus: Etidronat-Dinatrium 400 mg/Tag für 14 Tage gefolgt von 500 mg/Tag Kalzium für 76 Tage; <sup>7</sup>Kosten für Kalzium (500 mg/Tag) für 76 Tage pro Zyklus enthalten; <sup>8</sup>oral; <sup>9</sup>parenteral, bezogen auf die Säure der Ibandronsäure; <sup>10</sup>bezogen auf das Salz der Risedronsäure; <sup>11</sup>bezogen auf die Säure der Zoledronsäure; <sup>12</sup>Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten; <sup>13</sup>Kosten für Pen und Nadeln sind nicht enthalten; <sup>14</sup>Kosten für Nadeln sind nicht enthalten.

## Wirkungsweise

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an den RANKL bindet (Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Ligand). RANKL ist ein Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF), das wesentlich an der Regulation des Knochenabbaus beteiligt ist. Denosumab hindert RANKL seinen

Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion wird die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und dadurch sowohl die Knochenresorption im kortikalen als auch im trabekulären Knochen vermindert (3;4).

## Wirksamkeit

### Postmenopausale Osteoporose:

In der für die Indikation postmenopausale Osteoporose zulassungsrelevanten multizentrischen, randomisierten FREEDOM-Studie (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) wurden 7808 Frauen zwischen 60 und 90 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose (T-Score an Lendenwirbelsäule oder Hüfte zwischen -2,5 und -4,0) entweder zweimal pro Jahr mit 60 mg Denosumab oder mit Placebo behandelt. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten zusätzlich 1 g Kalzium und 400 I.E. Vitamin D. Primärer Endpunkt war die Rate neuer Wirbelkörperfrakturen. Nach drei Jahren war das relative Risiko (RR) für neue Wirbelkörperfrakturen unter Denosumab im Vergleich zu Placebo um 68 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 59–74 %;  $p < 0,0001$ ; Number needed to treat [NNT] = 21) reduziert. Die relative Risikoreduktion (RRR) für eine Hüftfraktur lag bei 40 % ( $p = 0,04$ ; NNT = 250), das RR war für nicht-vertebrale Frakturen um 20 % (95 % CI 5–33 %;  $p = 0,01$ ; NNT = 72) verringert. Die absolute Risikoreduktion (ARR) betrug 4,8 % (95 % CI 3,9–5,8 %). Die Knochendichte nahm an der LWS um 9,2 %, an der Hüfte um 6,0 % und am Oberschenkelhals um 4,8 % ( $p < 0,0001$ ) zu (3;4;7).

### Knochendichteverlust durch eine hormonablativ Therapie (Androgendeprivation) bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko:

In der zulassungsrelevanten HALT-Studie (Hormone Ablation Bone Loss Trial) wurde die Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule bei 1468 Männern im Alter zwischen 48 und 97 Jahren mit nicht-metastasierendem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie, die entweder mit zweimal pro Jahr 60 mg Denosumab oder mit Placebo behandelt wurden, untersucht. Alle Studienteilnehmer erhielten zusätzlich 1 g Kalzium und 400 I.E. Vitamin D. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 24 Monaten. Unter Denosumab war nach drei Jahren das RR für neue vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo um 62 % ( $p < 0,01$ ; NNT = 42) reduziert, die ARR betrug 2,4 %. Die Knochendichte nahm an der LWS um 7,9 %, an der Hüfte um 5,7 % und am Oberschenkelhals um 4,9 % ( $p < 0,0001$ ) zu (3;8).

Klinische Studien über den Einsatz und die Sicherheit von Denosumab bei sekundären Osteoporosen durch Glukokortikoide und bei transplantierten, immunkomprommitierten und immobilisierten Patienten liegen nicht vor.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;4)\*

- Kontraindikationen
  - Hypokalzämie
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
  - Vor Beginn einer Therapie mit Denosumab muss eine Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Kalzium und Vitamin D korrigiert werden. Bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie wird die klinische Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen.
  - Vor Beginn der Behandlung mit Denosumab sollte wegen des Risikos einer Osteonekrose bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen

werden. Während der Behandlung sollte bei diesen Patienten ein invasiver Dentaleingriff, wenn möglich, vermieden werden.

- Wechselwirkungen
  - Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie (Östrogene) vor. Das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung wird als gering eingeschätzt. Basierend auf den Daten einer Therapiewechselstudie (von Alendronsäure zu Denosumab) wurden die Pharmakokinetik und -dynamik von Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durch eine vorherige Alendronsäure-Therapie nicht verändert.

\*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Nebenwirkungen	
häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte <sup>1</sup> , Obstipation, Hautausschlag, Gliederschmerzen
gelegentlich ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Divertikulitis <sup>1</sup> , Pankreatitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Infektion der Ohren, Ekzeme
selten ( $< 1/10.000$ )	Hypokalzämie

<sup>1</sup>Bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Anti-Androgentherapie erhielten.

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Bei älteren Patienten ( $\geq 65$ Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Denosumab wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ( $< 18$ Jahre) empfohlen, da Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Denosumab bei diesen Patienten nicht gezeigt wurden. Eine Inhibition des RANKL in tierexperimentellen Studien wurde mit einer Inhibition des Knochenwachstums und mit einem Fehlen des Zahndurchbruches in Verbindung gebracht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit renalen Funktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Denosumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Februar 2003; Band 19, Sonderheft 1.
2. Dachverband der Osteologie e.V.: DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (S3-Leitlinie Osteoporose). Osteologie 2009; 18: 304-328.
3. Amgen, GlaxoSmithKline: Fachinformation "Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Mai 2010.
4. EMA: Prolia: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report ): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001120/WC500093529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf). Stand: 23. Juni 2010. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2011.
5. FDA: Prolia: Label and Approval History: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory). 06. Januar 2010. Zuletzt geprüft: 28. Januar 2011.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiAO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Berlin: DIMDI, 2011.
7. Cummings SR, San MJ, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-765.
8. Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361: 745-755.