

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Xgeva® (Denosumab)

### Indikation

Zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (SRE) (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.

### Bewertung

**Denosumab reduziert das Risiko des Auftretens des ersten skelettbezogenen Ereignisses bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren im Vergleich zu Zoledronsäure absolut um ca. 5 %, relativ um ca. 17 %. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE betrug 27,6 Monate für Denosumab und 19,4 Monate für Zoledronsäure. Wie auch schon die Bisphosphonate verlängert Denosumab das Gesamtüberleben (OS) nicht. Bei Patienten mit soliden Tumoren war das OS zwischen Denosumab und Zoledronsäure vergleichbar, bei Patienten mit multiplem Myelom war das OS unter Denosumab geringer als unter Zoledronsäure. Daten zur Langzeitsicherheit zu der in dieser Indikation sehr hohen Dosis und hohen Applikationsfrequenz liegen bisher nicht vor. Da Denosumab auch auf das Immunsystem wirkt, besteht bei Patienten, insbesondere bei transplantierten, immunkompromitierten, aber auch immobilisierten, ein Risiko schwerwiegender Infektionen.**

### Pharmakologie und klinische Studien

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). Dieses Protein aus der Familie der TNF ist wesentlich an der Regulation von Knochenauf- und -abbau beteiligt. 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 somit die Knochenresorption im kortikalen und im trabekulären Knochen vermindert. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Denosumab wurden in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien bei i.v.-Bisphosphonat-naiven Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall im Vergleich zu Zoledronsäure untersucht:

- **Studie 1:** Erwachsene mit Mammakarzinom (n = 2046),
- **Studie 2:** Erwachsene mit anderem soliden Tumor oder multiplem Myelom (n = 1776) und
- **Studie 3:** Erwachsene mit hormonrefraktärem (kastrationsresistentem) Prostatakarzinom (n = 1901).

Primärer Endpunkt war die Nichtunterlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure bezüglich des ersten während der Studien aufgetretenen skelettbezogenen Ereignisses (SRE).

- In **Studie 1** trat unter Denosumab das erste SRE bei 30,7 % gegenüber bei 36,5 % der Patienten unter Zoledronsäure (absolute Differenz 5,8 %) auf. Der relative Unterschied betrug 18 % (Hazard Ratio [HR] 0,82; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,71–0,95;  $p < 0,0001$  für Nichtunterlegenheit,  $p = 0,0101$  [nicht adjustiert und adjustiert] für Überlegenheit).
- In **Studie 2** trat unter Denosumab das erste SRE bei 31,4 % gegenüber bei 36,3 % der Patienten unter Zoledronsäure (absolute Differenz 4,9 %) auf. Der relative Unterschied betrug 16 %, das Level der Reduktion erreichte aber nicht ein statistisch signifikantes Niveau für Überlegenheit (HR 0,84; 95 % CI 0,71–0,98;  $p = 0,0007$  für Nichtunterlegenheit,  $p = 0,0309$  [nicht adjustiert] und  $p = 0,0619$  [adjustiert] für Überlegenheit).

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich ein verlängertes OS für Denosumab bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (HR 0,79; 95 % CI 0,65–0,95; n = 702) im Vergleich zu Zoledronsäure und ein vergleichbares OS zwischen Denosumab und Zoledronsäure bei Patienten mit anderen soliden Tumoren (HR 1,08; 95 % CI 0,90–1,30; n = 894), aber bei Patienten mit multiplem Myelom ein verlängertes OS für Zoledronsäure im Vergleich zu Denosumab (HR 2,26; 95 % CI 1,13–4,50; n = 180).

- In **Studie 3** trat unter Denosumab das erste SRE bei 35,9 % gegenüber 40,6 % der Patienten unter Zoledronsäure (absolute Differenz 4,7 %) auf. Der relative Unterschied betrug 18 % (HR 0,82; 95 % CI 0,71–0,95; p = 0,0002 für Nichtunterlegenheit, p = 0,0085 [nicht adjustiert und adjustiert] für Überlegenheit).

In einer **integrierten Auswertung aller drei Studien** trat unter Denosumab das erste SRE bei 32,6 % gegenüber bei 37,8 % der Patienten unter Zoledronsäure (absolute Differenz 5,2 %) auf. Der relative Unterschied betrug 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,76–0,90; p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit, p < 0,0001 [nicht adjustiert und adjustiert] für Überlegenheit). Die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen Ereignisses betrug 27,6 Monate unter Denosumab und 19,4 Monate unter Zoledronsäure (p < 0,0001).

In den drei Studien wurden Kieferosteonekrosen (ONJ) bei mit Denosumab behandelten Patienten häufiger nachgewiesen (1,8 %) als bei Patienten, die Zoledronsäure erhielten (1,3 %). Die Inzidenz von Infektionen allgemein unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsarmen, Staphylokokkeninfektionen traten aber unter Denosumab häufiger (0,5 %) als unter Zoledronsäure (0,2 %) auf. Hautinfektionen (überwiegend bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes [Zellulitis]), die zu Hospitalisierung führten, wurden häufiger bei Patienten berichtet, die Denosumab erhielten (0,9 %), verglichen mit Zoledronsäure (0,7 %). Hypokalzämie trat mit 9,6 % der mit Denosumab behandelten Patienten häufiger auf als bei den mit Zoledronsäure behandelten Patienten (5,0 %). Perikardergüsse wurden unter Denosumab (0,8 %) häufiger berichtet als unter Zoledronsäure (0,4 %). In Studie 2 traten unter Denosumab mehr Todesfälle als behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse auf als unter Zoledronsäure (0,7 % vs. 0,3 %). Andere unerwünschte Ereignisse traten häufiger bei Patienten auf, die mit Zoledronsäure statt mit Denosumab behandelt wurden. Die Lebensqualität der Patienten unterschied sich in beiden Behandlungsarmen nicht.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** (≥ 1/10): Dyspnoe, Diarrhö.

**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10): Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Zahnextraktion, Hyperhidrose, Kieferosteonekrose.

**Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes (Zellulitis), Arzneimittelüberempfindlichkeit.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere, unbehandelte Hypokalzämie.

**Interaktionen:** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

**Warnhinweise:** Eine Ergänzungstherapie mit Kalzium und Vitamin D ist, außer bei bestehender Hyperkalzämie, bei allen Patienten erforderlich. Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie korrigiert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten wird eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen. Bei Auftreten einer Hypokalzämie kann eine zusätzliche kurzfristige Kalziumergänzungstherapie erforderlich sein. Unter der Behandlung mit Xgeva<sup>®</sup> können ONJ auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Xgeva<sup>®</sup> sollte bei Patienten mit bestehenden Zahn- und Kieferbefunden eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden. Während der Behandlung sollten Patienten eine gute Mundhygiene einhalten und invasive zahnärztliche Eingriffe vermeiden. Patienten mit Verdacht auf ONJ oder die während der Behandlung mit Xgeva<sup>®</sup> eine ONJ entwickeln, sollten von einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen behandelt werden. Bei diesen Patienten könnten umfangreiche zahnärztliche Eingriffe zur Behandlung der ONJ den Zustand verschlechtern.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Xgeva® (Denosumab)	
<b>Ältere Patienten</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung < 18 Jahre.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtige Patienten: Nur begrenzte Erfahrungen. Keine Dosisempfehlung möglich.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch übergeht. Entscheidung treffen, ob Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Denosumab verzichtet werden soll. Nutzen des Stillens für das Neugeborene/Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Frau abwägen.

## Dosierung und Kosten

Xgeva® (Denosumab)		
Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Injektionslösung (Injektionszubereitung)	120 mg s.c. alle 4 Wochen + mind. 500 mg Ca <sup>2+</sup> + 400 IE Vit. D	5826,18  + Ca <sup>2+</sup> , Vit. D

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Xgeva®](#) vom 15.08.2011.