

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Prolia® (Denosumab)

Indikation

Prolia® ist zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.

Bewertung

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 Tumornekrosefaktoren (TNF) ist wesentlich an der Regulation von Knochenauf- und -abbau beteiligt. Es 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.

Prolia® (Denosumab) reduziert das Risiko für osteoporotische Frakturen im Vergleich zu Placebo. Direkte Vergleiche mit Bisphosphonaten liegen nicht vor, ebenso wenig wie zur Langzeitsicherheit und zum Langzeitnutzen.

Klinische Studien

Postmenopausale Osteoporose:

In der für die Indikation postmenopausale Osteoporose zulassungsrelevanten Studie FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) wurden 7808 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose entweder zweimal pro Jahr mit 60 mg Denosumab oder mit Placebo behandelt. Nach drei Jahren war das Risiko für neue, radiologisch erhobene Wirbelkörperfrakturen unter Denosumab im Vergleich zu Placebo um knapp 5 % (2,3 % vs. 7,2 %, $p < 0,0001$) reduziert. Der Unterschied klinisch auffälliger Wirbelfrakturen (als tertiäre Zielgröße erhoben) war mit 1,8 % (0,8 % vs. 2,6 %) deutlich geringer. Als sekundäre Zielgrößen erhoben, zeigten sich Reduktionen von Hüftfrakturen um 0,5 % (0,7 % vs. 1,2 %) und von nicht vertebrale Frakturen um 2,5 % (6,5 % vs. 8,0 %). Die Knochendichte nahm an LWS um 9,2 %, an Hüfte um 6,0 % und am Oberschenkelhals um 4,8 % zu. Es liegen keine Studien vor, die den Effekt von Denosumab auf das Frakturrisiko mit einer Therapiealternative (z. B. Bisphosphonate) verglichen.

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 mit nicht-metastasierendem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie untersucht. Die Knochendichte an der LWS nahm nach zwei Jahren Denosumab um 5,6 % zu und um 1 % unter Placebo ab ($p < 0,001$). Unter Denosumab war nach drei Jahren das Risiko für neue vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo um 2,4 % (1,5 % vs. 3,9 %, $p < 0,01$) reduziert. Auch für diese Indikation liegen keine Studien mit einer aktiven Vergleichsbehandlung, z. B. mit Bisphosphonaten, vor.

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

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiasyndrom, Katarakte, Obstipation, Hautausschlag, Gliederschmerzen.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Divertikulitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Infektion der Ohren, Ekzeme. **Sehr selten** ($< 1/10.000$): Hypokalzämie.

Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie (Östrogene) liegen keine klinischen Daten vor. Die pharmakodynamische Wechselwirkung wird als gering eingeschätzt.

Kontraindikationen: Hypokalzämie. Vor Therapiebeginn muss eine evtl. 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.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Prolia® (Denosumab)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahren: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren: Die Anwendung wird nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht gezeigt wurde.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtige Patienten: Es besteht ein höheres Risiko eine Hypokalzämie zu entwickeln.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Denosumab wird für die Anwendung bei Schwangeren nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen für die Frau berücksichtigt werden.

Dosierung und Kosten

Prolia® (Denosumab)		
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Injektionslösung (Injektionszubereitung)	60 mg s.c., einmal alle 6 Monate + Ca ²⁺ , Vit. D	558,06 + Ca ²⁺ , Vit. D

Stand Lauertaxe: 01.10.2010

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

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) [Prolia®](#) vom 23.06.2010.