

Fact Sheet: Denosumab (Prolia®)

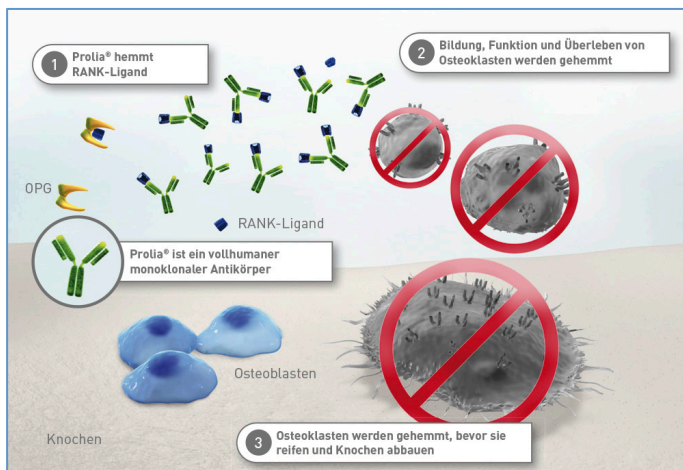
Was ist Prolia®?

Prolia® mit dem Wirkstoff Denosumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der seit Mai 2010 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 zugelassen ist. Die Erweiterung der Zulassung zur Behandlung der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko wurde durch die Europäische Kommission im Juni 2014 erteilt.¹ Das Medikament wird bei postmenopausalen Frauen sowie bei Männern mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko einmal alle 6 Monate als subkutane Injektion angewendet. In klinischen Studien erhöhte Prolia® bei postmenopausalen Frauen sowie bei Männern mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko die Knochendichte an allen gemessenen Skelettlokalisationen.^{2,3,4} Bei postmenopausalen Frauen senkte Denosumab außerdem signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen.^{2,3} Für postmenopausale Frauen sowie für Männer mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko stellt Prolia® eine Alternative zu bisherigen pharmakologischen Therapien dar.

Einzigartiger Wirkmechanismus

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an den RANKL bindet. Dadurch wird RANKL daran gehindert, 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. Denosumab kann so dem durch Osteoklasten vermittelten Knochenabbau entgegen wirken (siehe auch Factsheet RANK-Ligand-Signalweg).

Bindung des RANK-Liganden und Verhinderung der Osteoklasten-Bildung



Knochenabbauender Osteoklast



Indikationen

In der Europäischen Union (EU) ist Prolia® zugelassen¹

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

Prolia® ist in den 28 Mitgliedsstaaten der EU sowie in Norwegen, Island, Schweiz und Liechtenstein zugelassen.

Wirksamkeit

Phase-III-Studien belegen, dass Prolia® die Knochendichte an allen untersuchten Lokalisationen erhöht.^{2,3,4} In der FREEDOM-Studie (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) waren außerdem auftretende Frakturen als Endpunkte festgelegt worden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Prolia® das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen signifikant reduziert.^{2,3}

FREEDOM-Studie – postmenopausale Osteoporose²

- Teilnehmerinnen: 7.808 Frauen zwischen 60 und 90 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose (T-Score < -2,5 und ≥ -4,0 an Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte)
- Studienarme: einmal alle 6 Monate 60 mg Prolia® subkutan versus Placebo
- Design: internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie
- Primärer Endpunkt: Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen nach 36 Monaten
- Sekundäre Endpunkte: u.a. Zeitpunkt bis zum Auftreten der ersten Hüft- und nicht-vertebralen Fraktur
- Behandlungsdauer: 36 Monate

Ergebnisse der FREEDOM-Studie:

Endpunkt	Prolia®	Placebo	
Wirbelkörperfrakturen	2,3 %	7,2 %	RRR: 68 %; p < 0,001
Hüftfrakturen	0,7 %	1,2 %	RRR: 40 %; p = 0,04
Nicht-vertebrale Frakturen	6,5 %	8,0 %	RRR: 20 %; p = 0,01

RRR: relative Risikoreduktion

Ergebnisse der FREEDOM-Studie (Subgruppenanalysen):^{5,6}

Endpunkt	60 bis 74 Jahre			75 bis 90 Jahre		
	Denosumab	Placebo	RRR	Denosumab	Placebo	RRR
Vertebrale Frakturen	2,0 %	6,5 %	70 % p < 0,001	3,0 %	8,6 %	64 % p < 0,001
Hüftfrakturen	0,6 %	0,7 %	6 % n.s.	0,9 %	2,3 %	62 % p < 0,0065

RRR: relative Risikoreduktion

Ergebnisse der FREEDOM-Extension-Studie:⁷

In dieser Studie werden die ehemaligen Patienten des Denosumab-Arms weiterbehandelt (Langzeit-Gruppe, n = 2.343) und die Patienten des Placebo-Arms bei entsprechender Einwilligung auf Denosumab umgestellt (Cross-over-Gruppe, n = 2.207). Mittlerweile liegen Auswertungen zu einer Behandlungsdauer von 8 Jahren (Langzeit-Gruppe) bzw. von 5 Jahren (Cross-over-Gruppe) vor. Die Gesamtbeobachtungsdauer der FREEDOM-Extension-Studie ist auf 7 Jahre angelegt (Gesamtbehandlungsdauer der Langzeit-Gruppe: 10 Jahre).

Endpunkt	Langzeit	Cross-over	
Knochendichte Lendenwirbel	+18,5 %	+13,8 %	p < 0,05 vs. FREEDOM und Extension baseline
Knochendichte Gesamthüfte	+8,2 %	+4,8 %	p < 0,05 vs. FREEDOM und Extension baseline

ADAMO-Studie – Osteoporose bei Männern⁴

- Teilnehmer: 242 Männer zwischen 30 und 85 Jahren mit einem T-Score zwischen $\leq -2,0$ und $\geq -3,5$ an Lendenwirbelsäule (LWS) oder Schenkelhals (bezogen auf Referenzwerte bei Männern), oder Patienten, die bereits eine wichtige osteoporotische Fraktur (hüftnahe Fraktur, klinische Wirbelkörperfraktur, Humerusfraktur oder Unterarmfraktur) hatten, mit einem T-Score von $\leq -1,0$ bis $\geq -3,5$ an LWS oder Schenkelhals.
- Design: multizentrische, randomisierte, 24-monatige Phase-III-Studie (über die ersten 12 Monate zusätzlich doppelblind und Placebo-kontrolliert).
- Behandlung: einmal alle 6 Monate 60 mg Prolia[®] subkutan versus Placebo über 12 Monate.
- Primärer Endpunkt: prozentuale Änderung der Knochendichte (BMD) an der LWS nach 12 Monaten
- Sekundäre Endpunkte: u.a. prozentuale Änderung der BMD an Gesamthüfte, am Schenkelhals, am Trochanter und am 1/3-Radius nach 12 Monaten sowie prozentuale Änderung der CTX (1-C-Telopeptid)-Serumkonzentration nach 15 Tage vs. Ausgangswert

Ergebnisse der ADAMO-Studie:⁴

Die Studie erreichte den primären sowie alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle).

Änderung der BMD gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten

Lokalisation	Prolia [®]	Placebo	p-Wert vs. Placebo
Lendenwirbelsäule	+5,7 %	+0,9 %	p < 0,0001
Gesamthüfte	+2,4 %	+0,3 %	p < 0,0001
Schenkelhals	+2,1 %	0,0 %	p < 0,0001
Trochanter	+3,1 %	+0,8 %	p < 0,0001
1/3 Radius	+0,6 %	-0,3 %	p = 0,0144

Die prozentuale Änderung der BMD an der LWS nach 12 Monaten war bei Denosumab-Patienten verglichen mit Placebo signifikant größer (5,7 % vs. 0,9 %; $p < 0,0001$). Der beobachtete Unterschied war bereits nach 6 Monaten signifikant. In der Denosumab-Gruppe hatten Ausgangs-T-Score, Testosteronspiegel, geschätztes 10-Jahres Risiko für eine wichtige osteoporotische Fraktur nach WHO, Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region oder eine prävalente osteoporotische Fraktur keinen Einfluss auf die Zunahme der BMD. Zusätzlich zeigte sich nach 15 Tagen eine signifikante Abnahme der mittleren CTX-Serumkonzentration in der Denosumab-Gruppe verglichen mit Placebo (durchschnittliche Änderung vs. Ausgangswert: -81 % in der Denosumab-Gruppe und -7 % in der Placebo-Gruppe, $p < 0,0001$).

Sicherheit

Die Inzidenzrate der unerwünschten Ereignisse (UE) hat sich im Rahmen der FREEDOM-Extension-Studie unter Denosumab innerhalb einer Behandlungsdauer von 6 Jahren nicht erhöht.⁸ Auch bei männlichen Osteoporosepatienten war die Inzidenz von UE, schwerwiegenden UE sowie tödlichen UE im Rahmen der ADAMO-Studie in den Behandlungsgruppen vergleichbar.⁴ Insgesamt war das allgemeine Sicherheitsprofil von Prolia® bei Patienten mit Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom, die eine Hormonablation erhielten, in fünf klinischen Placebo-kontrollierten Studien der Phase III ähnlich.¹

Unerwünschte Wirkungen laut Tabelle 1 der Fachinformation:

sehr häufig: Gliederschmerzen; häufig: Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte, Obstipation, Bauchbeschwerden, Hautausschlag, Ekzeme; gelegentlich: Divertikulitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes sowie Infektion der Ohren; selten: Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypokalzämie, Kieferosteonekrose und atypische Femurfrakturen.¹

Anwendung

Prolia® wird einmal alle 6 Monate als einzelne Injektion subkutan angewendet; die empfohlene Dosis beträgt 60 mg.¹

Quellen:

¹ Prolia® (Denosumab) Fachinformation; Juni 2014

² Cummings SR et al

³ Smith MR et al. N Engl J Med 2009; 361: 745-55

⁴ Orwoll E et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3161-3169

⁵ Rizzoli R et al. Osteoporosis Intl Suppl 2010; Abstract P841

⁶ Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab 2011 Jun; 96(6): 1727-36

⁷ Papapoulos S et al. ASBMR 2013; Poster LB-MO26

⁸ Bone HG et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98 (11): 4483-92

Kurzinformation: Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. **Wirkstoff:** Denosumab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99%*, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)*, Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen Denosumab oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Gliederschmerzen; häufig: Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte, Obstipation, Bauchbeschwerden, Hautausschlag; Ekzeme; gelegentlich: Divertikulitis, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Infektion der Ohren; selten: Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypokalzämie, Kieferosteonekrose, atypische Femurfrakturen. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Juni 2014. Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande; (Örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München)**

*Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet