

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 juli 2010

Uw kenmerk
Farma-3011139

Datum
31 januari 2011

Ons kenmerk
ZA/2011008528

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 10/24: denosumab (Prolia®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 juli 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel denosumab (Prolia®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van denosumab (Prolia®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Denosumab (Prolia®) is een humaan monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan RANK Ligand. Het is geregistreerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico van fracturen en voor botverlies gerelateerd aan hormoonablatie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen.

Het product is beschikbaar in de vorm van een voorgevulde injectiespuit van 1 ml (bevat 60 mg actieve stof), en wordt toegediend door middel van subcutane injectie eenmaal per half jaar.

Bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose heeft subcutane toediening van denosumab een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de orale bisfosfonaten en intraveneus zoledroninezuur. Denosumab is evenals zoledroninezuur een alternatief voor orale bisfosfonaten indien de inname-instructies voor een oraal bisfosfonaat niet (kunnen) worden opgevolgd, of indien een oraal bisfosfonaat niet wordt verdragen of niet kan worden toegepast.

Bij de preventieve behandeling van door hormoonablatie veroorzaakte osteoporose bij patiënten met prostaatkanker heeft de toepassing van denosumab een therapeutische meerwaarde.

Denosumab is als onderling vervangbaar beoordeeld met de parenteraal toegediende bisfosfonaten ibandroninezuur- en zoledroninezuur, die zijn geplaatst op bijlage 1A in cluster OM05BABP. Denosumab kan worden geplaatst in dit cluster met een standaarddosis van 0,33 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/24

denosumab (Prolia®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 januari 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen

Postbus 320

1110 AH Diemen

Fax (020) 797 85 00

E-mail info@cvz.nl

Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010125008

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. denosumab (Prolia®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport dd.
2. Farmacotherapeutisch rapport denosumab
3. Kostenconsequentieraming denosumab

1. Inleiding

In de brief van 12 juli 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Prolia®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. denosumab (Prolia®)

Samenstelling

denosumab 60 mg, oplossing voor injectie (60 mg/ml) in voorgevulde injectiespuit (1 ml).

Geregistreeerde indicaties

- behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.
- behandeling van botverlies gerelateerd aan hormoonablatie (androgeen deprivatie therapie [ADT]) bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht denosumab niet onderling vervangbaar met enig ander bij de behandeling van osteoporose toegepast middel en stelt voor om denosumab te plaatsen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de parenteraal toegediende bisfosfonaten ibandroninezuur en zoledroninezuur in aanmerking, die zijn geplaatst in op bijlage 1A in cluster OM05BABP.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Denosumab is geregistreerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en de behandeling van botverlies bij mannen met prostaatkanker die worden behandeld met antihormonale therapie.

Ibandroninezuur is geregistreerd voor:

- de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (Bonviva®),
- de preventie van voorvallen betreffende het skelet (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen (Bondronat®) en
- de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

met of zonder metastasen (Bondronat®)

Zoledroninezuur is geregistreerd voor:

- de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen (Aclasta®),
- de behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie bij postmenopauzale vrouwen en bij vrouwen (Zometa®),
- de preventie van botcomplicaties (pathologische botfracturen, compressie van het ruggenmerg, radiotherapie of chirurgie van het bot, of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie) bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot (Zometa®),
- de behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH)(Zometa®) en
- de behandeling van de botziekte van Paget bij volwassenen (Aclasta®).

Gezien de aantallen patiënten is voor alle middelen de behandeling van postmenopauzale osteoporose de hoofdindicatie.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Denosumab wordt toegediend als subcutane injectie. Ibandronine- en zoledroninezuur worden intraveneus toegediend. Het gaat dus bij al deze middelen om een parenterale toediening met als doel het bereiken van een systemisch effect.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Zowel denosumab als de parenterale bisfosfonaten zijn bestemd voor toepassing bij volwassenen.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Alleen van denosumab en zoledroninezuur is bij de primaire analyse van de betreffende gerandomiseerde klinische onderzoeken aangetoond dat toepassing bij postmenopauzale vrouwen met (ernstige) osteoporose resulteert in een klinisch relevante afname van het aantal (klinische) wervel-, niet-wervel- en heupfracturen. Van ibandroninezuur is alleen een vermindering van het aantal wervelbreuken aangetoond. Op basis van indirecte vergelijking is de effectiviteit van denosumab vergelijkbaar met die van zoledroninezuur.

Er is nog onvoldoende duidelijkheid over mogelijk nadelige effecten van denosumab op de lange termijn. Pijn in de extremiteiten en urineweg- en luchtweginfecties zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen komen zelden voor en bestaan uit infecties (incl. ziekenhuisopname daarvoor), hypocalciëmie en huidreacties (mn cellulitis). Bij orale bisfosfonaten staan maagdarmklachten op de voorgrond (mn bij onjuiste innamen), bij de intraveneuze bisfosfonaten de infusiegerelateerde bijwerkingen, die met name bij de eerste toediening optreden. Voor zowel denosumab als de bisfosfonaten is osteonecrose van de kaak als zelden

voorkomende, maar ernstige bijwerking gemeld. Evenals bisfosfonaten mag denosumab niet worden toegepast bij patiënten met een hypocalciëmie. In tegenstelling tot bisfosfonaten kan denosumab ook worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, onder controle van de calciumspiegel. Voor het overige zijn er geen relevante verschillen in toepasbaarheid tussen denosumab en de bisfosfonaten.

Conclusie: Tussen denosumab en de parenteraal toegediende bisfosfonaten bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Denosumab is onderling vervangbaar met een parenteraal toegediend bisfosfonaat.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD van denosumab is 0,33 mg. De geregistreerde dosering is een injectie van 60 mg elke 6 maanden. De DDD valt binnen de doseringsrange en kan als standaarddosering worden gehanteerd.

3. Conclusie

Denosumab kan worden opgenomen op bijlage 1A in cluster OM05BAP, waarin ibandroninezuur en zoledroninezuur intraveneus zijn opgenomen. Als standaarddosering kan 0,33 mg worden aangehouden.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport denosumab (Prolia®) bij de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en botverlies als gevolg van antihormonale therapie bij mannen met prostaatkanker

5	<p>Geneesmiddel: denosumab. Oplossing voor injectie 60 mg/ml in voorgevulde injectiespuit 1 ml.</p> <p>Geregistreerde indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none">- behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fractures.- behandeling van botverlies gerelateerd aan hormoonablatie (androgeen deprivatie therapie [ADT])
10	<p>bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fractures.</p> <p>Dosering: 60 mg subcutaan, éénmaal per zes maanden.</p> <p>Werkingsmechanisme: specifieke binding van het humane monoklonale antilichaam denosumab aan RANK Ligand (RANKL) voorkomt activatie van de RANK-receptor op osteoclast-voorlopercellen en osteoclasten. Daardoor worden de rijping van voorlopercellen tot osteoclast en de activiteit en</p>
15	<p>overleving van osteoclasten geremd. Dit leidt tot afname van de botafbraak als gevolg waarvan de botmineraaldichtheid (BMD) toeneemt.</p> <p>Samenvatting therapeutische waarde</p> <p>Gunstige effecten. Op basis van indirecte vergelijking is bij postmenopauzale vrouwen met een lage BMD of met osteoporose de effectiviteit van denosumab ten aanzien van het verminderen van (klinische) wervel-, niet-wervelbreuken en heupfracturen vergelijkbaar met die van oraal en</p>
20	<p>parenteraal toegediende bisfosfonaten. Het effect van denosumab is tot stand gekomen bij vrouwen met een op basis van een relatief hoge botdichtheid en een betrekkelijk gering aantal prevalentie wervelbreuken lager risico op een osteoporotische botbreuk dan dat van deelnemers aan de met bisfosfonaten uitgevoerde fase 3 onderzoeken. Door het ontbreken van direct</p>
25	<p>vergelijkend onderzoek is echter niet bekend of dit lagere risico ook in een ten opzichte van de bisfosfonaten grotere effectiviteit tot uitdrukking komt.</p> <p>Bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatkanker die ADT kregen en bij wie door de toepassing van androgeendeprivatie therapie en de leeftijd het risico op botbreuken was</p>
30	<p>verhoogd, blijkt de toepassing van denosumab niet alleen te leiden tot een toename van de BMD, maar ook tot vermindering van het relatieve risico op wervelbreuken.</p> <p>Ongunstige effecten . Er is nog onvoldoende duidelijkheid over mogelijk nadelige effecten van denosumab op de lange termijn. Pijn in de extremiteiten en urineweg- en luchtweginfecties zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen komen zelden voor en bestaan uit</p>
35	<p>infecties (incl. ziekenhuisopname daarvoor), hypocalciëmie en huidreacties (mn cellulitis). Bij orale bisfosfonaten staan maagdarmlachten op de voorgrond, bij de intraveneuze bisfosfonaten de infusiegerelateerde bijwerkingen (mn bij de eerste toediening). Voor zowel denosumab als de bisfosfonaten is osteonecrose van de kaak als zelden voorkomende, maar ernstige bijwerking gemeld.</p>
40	<p>Ervaring. De met denosumab opgedane ervaring is beperkt.</p> <p>Toepasbaarheid. Evenals bisfosfonaten mag denosumab niet worden toegepast bij patiënten met een hypocalciëmie. In tegenstelling tot bisfosfonaten kunnen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ook met denosumab worden behandeld. Met uitzondering van de eisen die bij</p>

het gebruik van een oraal bisfosfonaat aan de inname worden gesteld, zijn er geen verdere relevante verschillen in toepasbaarheid tussen denosumab en de bisfosfonaten.

Gebruiksgemak. Subcutane toediening van denosumab of intraveneuze toediening van een bisfosfonaat kan een alternatief zijn, indien de inname instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur rechtop zitten/staan na inname) of indien orale bisfosfonaten niet worden verdragen. Een groter effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw is voor de minder frequente parenterale toediening niet door onderzoek aangetoond. In tegenstelling tot bisfosfonaten is het niet mogelijk de behandeling met denosumab gedurende langere tijd te onderbreken.

Eindconclusie:

Postmenopauzale osteoporose: Denosumab heeft een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de orale bisfosfonaten en intraveneus zoledroninezuur. Ten aanzien van de preventie van (klinische) wervel- en niet-wervelbreuken, en heupfracturen is de effectiviteit van denosumab op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met die van de bisfosfonaten. Het is echter nog niet duidelijk wat de mogelijke gevolgen zijn van het gebruik van denosumab op de lange termijn. Denosumab is evenals zoledroninezuur een alternatief voor orale bisfosfonaten indien de inname-instructies voor een oraal bisfosfonaat niet (kunnen) worden opgevolgd, of indien een oraal bisfosfonaat niet wordt verdragen of niet kan worden toegepast.

Osteoporose bij antihormonale therapie (ADT): bij de preventieve behandeling van door ADT veroorzaakte osteoporose bij patiënten met prostaatkanker heeft de toepassing van denosumab een therapeutische meerwaarde.

1. Aandoening

Osteoporose is een vooral bij vrouwen voorkomende systemische aandoening van het skelet. Na de menopauze neemt tijdens het continue proces van botombouw door het overheersen van de botafbraak de botmassa af en gaat de botkwaliteit achteruit. Door de toenemende broosheid van het bot neemt met het stijgen van de leeftijd het risico op vooral pols- (= radius/spaakbeen-), wervel- en heupfracturen steeds verder toe. Osteoporose en daardoor onstane wervelbreuken worden vaak niet opgemerkt. Aanwijzingen zijn echter het optreden van chronische rugpijn, een opvallende lengtevermindering en/of een verandering van postuur (NHG standaard osteoporose [M69], 2005¹; CBO [concept-] richtlijn osteoporose, 2010²).

Behalve door natuurlijke hormonale veranderingen (primaire osteoporose; 95%) kan osteoporose ook het gevolg zijn van een chronische ontstekingsziekte of maligne aandoening, of ontstaan door medische behandelingen als antihormonale (androgeen-deprivatie) therapie (ADT) bij prostaatkanker en hormonale therapie bij borstkanker (Saad et al. 2008⁴) of door de langdurige toepassing van corticosteroiden bij onder meer patiënten met reuma (secundaire osteoporose: ca. 5%)^{1,2}.

Ontstaanswijze en risicofactoren: tijdens de groei overheerst de botaanmaak. Op 25- tot 30-jarige leeftijd wordt de 'piekbotmassa' bereikt. Na het veertigste jaar wordt de afbraak overheersend, hetgeen resulteert in een geleidelijk botverlies van 0,3 tot 0,5% per jaar. Gedurende de rest van hun leven verliezen mannen 20 tot 30% van hun botmassa. Bij vrouwen treedt het verlies vooral op wanneer na de menopauze de oestrogeenspiegel in korte tijd sterk afneemt (3 tot 5% per jaar). Het totale verlies kan oplopen tot 40 à 50%. Een val is vaak de directe aanleiding voor het ontstaan van een osteoporotische breuk. Vooral bij hoogbejaarden (≥ 80 jr) is het risico op vallen sterk verhoogd doordat zij zich slechter kunnen bewegen, last hebben van een evenwichtsstoornis, geneesmiddelen gebruiken als anti-depressiva en benzodiazepines, het gezichtsvermogen is verminderd en/of al eens eerder zijn gevallen. Verdere risicofactoren voor

osteoporose zijn onder meer een familiale historie van heupfracturen bij de moeder, een tekort aan vitamine D, een laag lichaamsgewicht (< 60 kg), roken, het langdurig gebruik van corticosteroiden en bepaalde aandoeningen zoals een chronische ontstekingsziekte van de darm en/of reuma^{1,2}.

Prevalentie/incidentie: in Nederland zijn ongeveer 900.000 mensen met osteoporose (RIVM, 2007⁴). Bij slechts 20% van hen is de aandoening vastgesteld en wordt deze actief behandeld^{2,4}. Door de vergrijzing van de bevolking zal de komende jaren het aantal personen met osteoporose verder toenemen, vooral vrouwen boven de 75 jaar⁴ (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2010⁵). In 2007 deden zich vooral bij personen boven de 55 jaar bijna 18.000 heupfracturen voor die vrijwel zonder uitzondering leidden tot een ziekenhuisopname^{2,5}. Als gevolg van de toenemende prevalentie van osteoporose zal het aantal heupfracturen de komende jaren aanzienlijk stijgen^{2,4,5}.

Diagnose en ernst: de botmassa wordt doorgaans bepaald door de BMD met behulp van Dual-energy X-Ray absorptiometrie (DXA) te meten. De uitslag van de meting wordt verwerkt tot een T- of een Z-score. De T-score is het aantal standaarddeviaties dat de BMD afwijkt van de gemiddelde piekbotmassa die op jong-volwassen leeftijd wordt bereikt. Voor mannen en vrouwen gelden verschillende piekbotmassa's. Bij de Z-score is het aantal standaarddeviaties dat de botdichtheid afwijkt gerelateerd aan de gemiddelde botmassa van mensen van overeenkomstige leeftijd en geslacht. Het verlies aan botmassa wordt beschreven als een lage botmassa of osteopenie (-2,5 < T-score < -1) en osteoporose (T-score < -2,5). Bij ernstige osteoporose heeft de patiënt ook één of meer breuken. Meestal is dit een niet-klinische wervelbreuk ('ingezakte wervel'). Vooral op hogere leeftijd (\geq 75 jr) leiden door osteoporose veroorzaakte botbreuken, in het bijzonder heupfracturen, en de chirurgische behandeling daarvan tot een toename van de sterfte. Ook de kwaliteit van leven gaat als gevolg van door osteoporose onstane botbreuken in aanzienlijke mate achteruit^{1,2,4,5}.

Behandeling: behalve op het bestrijden van pijn is de behandeling van osteoporose gericht op het tegengaan van verder botverlies en het voorkomen van botbreuken. Lichaamsbeweging en de inname van voldoende calcium en vitamine D (voeding, aangevuld met supplementen) hebben een vertragend effect op de ontwikkeling van osteoporose^{1,2}. Het gebruik van calcium in combinatie met vitamine leidt als zodanig ook tot een beperkte afname van het risico op osteoporotische botbreuken² (Sahota 2010⁶). Personen jonger dan 70 jaar met osteoporose (T score \leq - 2,5) of personen boven de 70 met een Z-score van min één worden preventief medicamenteus behandeld (en personen die langdurig [$>$ 3 mnd] systemisch toegediende corticosteroiden gebruiken)^{1,2}. Ook patiënten met een radiologisch aangetoonde wervelbreuk worden behandeld^{1,2}.

Postmenopauzale osteoporose wordt bij voorkeur behandeld met een éénmaal per week in te nemen oraal bisfosfonaat (in combinatie met vitamine D en calcium)^{1,2}. Van bisfosfonaten is aangetoond dat hun toepassing (in combinatie met calcium [500-1.000 mg/dag] en vitamine D [800 IE/dag]) leidt tot een toename van de BMD en een afname van het risico op osteoporotische wervel- en heupfracturen (ibandroninezuur alleen wervelfracturen)^{2,10-13}.

Alendronine- en risedroninezuur zijn eerste keus middelen^{1,2}. Alendroninezuur wordt hiervan het meest toegepast (GIP databank 2010⁷).

Indien niet wordt uitgekomen met deze middelen komen de overige bisfosfonaten: ibandroninezuur (oraal 1x/mnd, iv. 1x/3 mnd) en zoledroninezuur (i.v. 1x/jaar) in aanmerking, alsmede raloxifene (oraal 1x/dag), strontiumrelaats (oraal 1x/dag) en teriparatide (s.c. 1x/dag)^{1,2}.

Intraveneuze toediening van ibandroninezuur of zoledroninezuur kan een alternatief zijn voor patiënten die de inname-instructies van een oraal bisfosfonaat niet kunnen navolgen en/of waarvan de therapietrouw onvoldoende is of die deze middelen niet kunnen verdragen² (Geusens & Lems 2007⁸). Vanwege het lang aanhoudend effect, het risico van accumulatie en de mogelijke kans op irreversibele botbeschadiging kan bij daarvoor in aanmerking komende patiënten de behandeling met een bisfosfonaat na vijf jaar worden onderbroken of gestaakt^{1,2} (Watts & Diab, 2010⁹).

Bij patiënten met ADT worden de gevolgen van deze behandeling doorgaans bestreden met calcium en vitamine D in combinatie met een off-label behandeling met een bisfosfonaat. Van deze stoffen is tot nu nog niet aangetoond dat door toepassing het risico op osteoporotische botbreuken wordt verminderd³.

Werkingsmechanisme: het IgG2 monoklonale antilichaam denosumab bindt specifiek en met hoge affiniteit aan de receptoractivator van het nucleaire factor kappa-B-ligand (RANK-ligand of RANKL), een cytokine dat essentieel is voor de vorming en activiteit van osteoclasten. Competitie van het cytokine osteoprotegerine met RANK voor RANKL is de fysiologische weg waardoor RANKL gemedieerde activiteit wordt beperkt. Het wegvangen van RANKL voorkomt de binding van RANKL aan RANK op het celmembraan van osteoclasten en hun voorlopercellen. Hierdoor wordt de vorming, activiteit en overleving van deze cellen beperkt met een remming van de botafbraak als gevolg. Bij osteoporose heeft RANKL een katabool effect op zowel corticaal (compact) bot aan de buitenzijde van beenderen als op het binnengelegen trabeculaire (sponzige) bot (1B-tekst¹⁴ en EPAR denosumab¹⁵; Geusens 2009¹⁶; Ferrari-Lacraz & Ferrari 2010¹⁷).

2. Beoordelingsmethode

2.a. Beoordeelde indicaties

- preventie van botbreuken bij postmenopauzale vrouwen met primaire osteoporose.
- preventie van botbreuken bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatkanker als gevolg van ADT (secundaire osteoporose).

2.b. Keuze vergelijkende behandeling

Postmenopauzale osteoporose: als mogelijk alternatief voor de standaard eerstelijnsbehandeling met wekelijks toegediend oraal alendronine- of risedroninezuur dient denosumab met deze middelen te worden vergeleken. Vanwege de parenterale toedieningsweg en de lage toedieningsfrequentie dient denosumab ook met eens per jaar intraveneus toegediend zoledroninezuur te worden vergeleken. Alleen van deze middelen is bij de primaire analyse van de betreffende vergelijkende gerandomiseerde fase III onderzoeken een afname van het aantal wervel- en niet-wervelbreuken, en heupfracturen vastgesteld².

Secundaire osteoporose bij mannen met prostaatkanker als gevolg van androgeen deprivatie therapie (ADT). Gebruikelijk is deze bijwerking van ADT te behandelen met een bisfosfonaat³. Deze middelen zijn hiervoor echter niet specifiek geregistreerd.

2.c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van het EPAR¹⁴ en de 1B-tekst¹⁵, en van resultaten van direct vergelijkende onderzoeken die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Daarnaast is gebruik gemaakt van onderzoeksresultaten die door de fabrikant in rapportvorm beschikbaar zijn gesteld (passages Amgen Clinical Study Report 20030216, 2008¹⁸). Op 1 augustus 2010 is een literatuuronderzoek uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane*. De volgende zoektermen werden gebruikt: denosumab, alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronate, bisfosfonates, osteoporosis. Dit onderzoek leverde een aantal referenties op die niet in het dossier aanwezig waren^{2,6,9,17,32,36,40,41,44,46}.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van denosumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

De werkzaamheid van bij behandeling van osteoporose toegepaste middelen wordt bepaald door meting van het effect op de BMD. Doorgaans geschiedt dit over een periode van twee jaar^{2,14}. Meestal wordt ook het verloop van de bloedspiegels van biomarkers als CTX-1 (serum type 1 collagen cross-linked N-telopeptides; marker botafbraak), TRAP-5b (tartrate-resistant acid phosphatase-5b; marker botafbraak [ook bekend als BSAP]) en P1NP (intact N-terminal propeptide of type-1 procollagen; marker botvorming) gevolgd^{2,14}. De afname van het aantal wervel- en heupfracturen als vastgesteld na een behandelduur van tenminste drie jaar, is de belangrijkste maat voor de effectiviteit^{2,14}.

3.a. Gunstige effecten - werkzaamheid en effectiviteit

3.a.1. Onderzoekopzet en patiënten: vergelijkende onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen en mannen met prostaatkanker

Postmenopauzale vrouwen

Er is een omvangrijk fase 3 onderzoek uitgevoerd (**FREEDOM** (Cummings et al. 2009²¹) waarin het effect van een drie jaar durende behandeling met denosumab op het ontstaan van botbreuken bij vrouwen met osteoporose (al of niet in combinatie met een bestaande wervelbreuk) met placebo is vergeleken

Omdat fractuurgegevens beschikbaar zijn wordt de studie met als eindpunt de botmineraaldichtheid niet besproken in dit rapport (**DEFEND**) (Bone et al. 2008²⁰). Wel worden een tweetal werkzaamheidsonderzoeken bij vrouwen met postmenopauzale osteopenie of osteoporose besproken (**DECIDE**, **STAND**) omdat deze onderzoeken een directe vergelijking maken met wekelijks toegediend alendroninezuur in standaarddosering (70 mg). Het **DECIDE** onderzoek betrof patiënten die overwegend (85-90%) niet eerder met een oraal bisfosfonaat waren behandeld (tabel 1)(Brown et al. 2009²³). Bij het **STAND** onderzoek werden alle patiënten voorafgaand aan de randomisatie gedurende zes maanden met alendroninezuur behandeld (tabel 1)(Kendler et al. 2010²⁴).

Tabel 1. Karakteristieken van de belangrijkste met denosumab uitgevoerde vergelijkende klinische onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteopenie en/of osteoporose.

Criteria	DECIDE (20050141)	STAND (20050234)	FREEDOM (20030216)
Onderzoeksopzet	RCT - fase 3	RCT - fase 3	RCT - fase 3
Onderzoeksgebied	West Europa, Noord- en Zuid Amerika en Australië	West Europa en Noord- Amerika	West Europa, Noord- en Zuid Amerika en Australië/Nw-Zeeland
Primair eindpunt	Verandering BMD van de heup (proximale femur)	Verandering BMD van de heup (proximale femur)	Nieuw ontstane wervelfracturen (radiologisch bepaald)
Secundaire eindpunten	Verandering van BMD van lumbale wervels, femurhals, distale radius, verloop markers botresorptie en -vorming	Verandering van BMD van lumbale wervels, femurhals, distale radius, verloop markers botresorptie en -vorming	Nieuw ontstane niet-wervelbreuken en heupfracturen. Verandering BMD van de heup en lumbale wervels (N=441), verloop markers botresorptie en -vorming (N=160)
Behandeling en aantal patiënten	Denosumab 60 mg SC (1x per 6 mnd) (N=594) vs alendroninezuur 70 mg oraal (1x week) (N=595) met overeenkomstige placebo's	Denosumab 60 mg SC (1x per 6 mnd) (N=253) vs alendroninezuur 70 mg oraal (1x week) (N=251) met overeenkomstige placebo's	Denosumab 60 mg SC (1x per 6 mnd) (N=3.902) vs placebo (N=3.906)
Duur observatie	12 maanden	12 maanden	36 maanden
Deelnemers	Postmenopauzale vrouwen met ernstige osteopenie of met osteoporose (gem. leeftijd: 64 jr)	Postmenopauzale vrouwen (\geq 55 jr) met ernstige osteopenie of met osteoporose (gem. leeftijd: 68 jr)	Postmenopauzale vrouwen (60-90 jr) met osteoporose (gem. leeftijd: 72 jr)
BMD (T score)	\leq -2,0 (lumbale wervels of heup)	\leq -2 tot - 4,0 (lumbale wervels of heup)	< - 2,5 (lumbale wervels of heup), tijdens onderzoek uitsluiting bij afname tot meer dan -4
Aanwezigheid van eerdere breuken	Geen beperkingen. Ca. 50% van de deelnemers had een door osteoporose veroorzaakte botbreuk.	Geen beperkingen. Ca. 50% van de deelnemers had een door osteoporose veroorzaakte botbreuk.	Geen deelname bij een ernstige of > 2 matig ernstige wervelbreuken. Ongeveer 24% van de deelnemers had een door osteoporose veroorzaakte wervelbreuk.
Suppletie calcium en (indien nodig) Vit D	Ja (calcium: 500 mg)	Ja (calcium: 1.000 mg en \geq 400 IE vit D)	Ja (calcium: 1.000 mg)
Eerder gebruik orale bisfosfonaten:		Alendroninezuur als enige toegestaan binnen 1 jaar voor deelname	
Duur: > 3 mnd maar < 3 jr	Niet van toepassing (niet binnen 3)	Alendroninezuur 70 mg/wk gedurende	Van toepassing

Gebruik niet binnen 1 jaar voor deelname	maanden voor aanvang)	tenminste 6 mnd voor aanvang onderzoek	
Gebruik tijdens onderzoek	Niet toegestaan	Niet toegestaan voor patiënten denosumab	Niet toegestaan
Eerder gebruik parenteraal bisfosfonaat	Niet toegestaan	Niet toegestaan	Niet toegestaan
Eerder gebruik andere middelen tegen osteopenie/-porose	Niet toegestaan	Niet toegestaan	Niet toegestaan

Onderzoeken bij mannen met botverlies ten gevolge van hormoonablatie therapie bij prostaatkanker

5 In een gerandomiseerd fase 3 onderzoek (20040138/HALT) is het effect van een drie jaar durende behandeling met denosumab (60 mg/6 mnd; N=734) op het ontstaan van botbreuken bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatkanker die ADT kregen en bij wie het risico of botbreuken was verhoogd (> 70 jaar of jonger met een BMD T-score < 1 [maar niet lager dan -4] in lumbale wervels, heup of femurhals of met een bestaande breuk) vergeleken met placebo (N=734).
10 Alle patiënten kregen dagelijks tenminste 1.000 mg calcium en 400 IE vitamine D¹⁴ (Smith et al. 2009²⁵). De na één jaar behandelen vastgestelde verandering van de BMD was het primaire onderzoekseindpunt. Secundaire eindpunten waren de verandering van de BMD na 36 maanden en de afname van zowel het aantal nieuwe radiologisch vastgestelde wervelbreuken als osteoporose gerelateerde botbreuken (radiologisch en klinische; incl. wervelbreuken)^{14,25}.

3.a.1.1. Resultaten - werkzaamheid

Postmenopauzale osteoporose

In het **DECIDE** onderzoek leidde de behandeling met denosumab na 12 maanden tot een sterkere toename van de BMD van de heup dan bij met alendroninezuur behandelde vrouwen (3,5 vs 2,6%; P<0,0001). Op andere plaatsen was de toename eveneens significant. Ook de afname van waarden van de biomarkers CTX-1 en P1NP bij met denosumab behandelde vrouwen was doorgaans groter dan die bij met alendroninezuur behandelde patiënten^{14,15,23}. In het **STAND** onderzoek was na de behandeling met alendroninezuur (6 maanden) bij vervolgens 12 maanden met denosumab behandelde patiënten de BMD van de heup sterker toegenomen dan bij met alendroninezuur doorbehandelde vrouwen (1,9 vs 1,1%; P<0,0001). Dit gold ook voor de toename van de lumbale BMD (3,0 vs 1,9%; P<0,0001). Ook op andere plaatsen was de toename van de BMD bij vrouwen die op denosumab waren overgestapt groter dan bij met alendroninezuur doorbehandelde vrouwen. Het verschil in de toename van de BMD was het grootst bij langdurig (> 2 jr) eerder met alendroninezuur behandelde vrouwen. Bij korter met alendroninezuur behandelde vrouwen was er
30 alleen voor de BMD van de heup een verschil ten gunste van denosumab^{14,15,24}.

Mannen met prostaatcarcinoom

De meeste deelnemers aan het **HALT** onderzoek waren mannen ouder dan 70 jaar (83%; gem. leeftijd: 75 jr). Als gevolg van de selectie op leeftijd (T-score geen criterium) was alleen de T-score van de femurhals lager dan één (median score: - 1,5). Iets meer dan 20% had een bestaande wervelbreuk. Door de behandeling met denosumab was ten opzichte van placebo op alle gemeten plaatsen de BMD na twee jaar significant (P< 0,0001) toegenomen. Na drie jaar bedroeg de toename in lumbale wervels 7,9% (95% CI: 7,4-8,4), in de heup 5,7% (5,4-6,1), in de femurhals 4,9% (4,4-5,4), in de trochanter 6,9%, in het spaakbeen 4,7% en in het gehele lichaam 4,7%. Het effect van denosumab was al na één maand waarneembaar. De patroon de daling van de waarden van de biomarkers was vergelijkbaar met dat van de bovengenoemde onderzoeken^{14,15,25}.

Bij minder dan 1% van de met denosumab behandelde patiënten kwam het tot de vorming van antilichamen. Deze hadden geen effect op de werkzaamheid van denosumab^{14,15}.

3.a.1.2. Discussie werkzaamheid

Het effect van denosumab op de BMD is groter dan van wekelijks toegediend alendroninezuur (70 mg), ook wanneer patiënten voorafgaand al langdurig met een bisfosfonaat waren behandeld^{14,14,24}. Bij staken van de behandeling werd binnen één jaar de uitgangssituatie weer bereikt: het effect van denosumab op de botafbraak is omkeerbaar^{14,15,19,21}.

Bij mannen met niet-gemetasteerde prostaatkanker die ADT kregen leidde een twee jaar durende behandeling met denosumab tot een klinisch relevante toename van de BMD van de lumbale

wervels, de heup, het dij- en het spaakbeen ('pols'). De al na één maand waarneembare toename ging vergezeld van een afname van de activiteit van voor de botombouw relevante biomarkers.

3.a.1.3. Conclusie werkzaamheid

Bij postmenopauzale vrouwen is de werkzaamheid van denosumab groter dan die van een bisfosfonaat. Ten opzichte van het door alendroninezuur bereikte effect op de BMD, is het effect van denosumab additief. Bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatkanker die ADT kregen en bij wie het risico op botbreuken was verhoogd leidt de behandeling met denosumab tot een toename van de BMD en een daling van de spiegels van voor het proces van botombouw relevante biomarkers..

In tegenstelling tot het lang aanhoudende effect van bisfosfonaten, is het effect van denosumab binnen één jaar na het staken van de behandeling verdwenen.

3.a.2.1. Resultaten effectiviteit bij postmenopauzale osteoporose

Bij vrouwen met postmenopauzale osteopenie of osteoporose leidde de behandeling met denosumab in vergelijking met placebo na één jaar tot een significante afname van het aantal radiologisch vastgestelde wervelbreuken^{14,15,21}. Het effect van denosumab op het ontstaan van de verschillende soorten osteoporotische breuken waaronder (klinische) wervelbreuken, heupfracturen en klinische niet-wervelbreuken is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Effectiviteit van een driejarige behandeling met denosumab ten opzichte van placebo (1B-tekst¹⁵; EPAR¹⁴; Cummings et al. 2009²¹; FREEDOM study report Amgen Inc¹⁸).

Soort nieuwe breuk (met risicofactor)	Percentage patiënten met een nieuwe breuk		Absolute risicoafname (ARR/%) (95% CI)	NNT	Afname RR (RRR) vs placebo (95% CI)
	Actief (N=3.906)	Placebo (N=3.902)			
Primaire uitkomstmaat^{14,21}					
Radiologisch vast-gestelde wervelbreuk	2,3	7,2	4,9 (3,9-5,8)	20	68% (59-74) P<0,001
Secundaire uitkomstmaten primaire analyse^{14,15,21}					
Heupfractuur	0,7	1,2	0,5 (0,1-0,9)	200	40% (3-63) P=0,0371
Klinische breuk ^a	7,2	10,2	2,9 (1,6-4,2)	34	30% (19-41) P<0,0001
Klinische wervelbreuk	0,8	2,6	1,8 (1,2-2,4)	56	69% (53-80) P<0,0001
Klinische niet-wervelbreuk ^b	6,5	8,0	1,5 (0,3-2,7)	67	20% (5-33) P=0,0106
Ernstige niet-wervelbreuk ^c	5,2	6,4	1,2 (0,1-2,2)	83	20% (3-34) P=0,0229
Meervoudige wervelbreuken (≥ 2)	0,6	1,6	1,0 (0,5-1,5)	100	61% (37-76) P<0,001
Ernstige osteoporotische breuk ^d	5,3	8,0	2,7 (1,6-3,9)	37	35% (22-45) P<0,0001

RRR: relatieve risicoafname (relative risk reduction).

^a Inclusief klinische wervelbreuken en niet-wervelbreuken

^b Exclusief breuken van wervels, schedel, gezicht, mandibula, metacarpus en vinger- en teenkootjes.

^c Inclusief bekken, distale femur, proximale tibia, ribben, proximale humerus, onderarm en heup.

^d inclusief klinische breuken van wervels, heup, onderarm en humerus (cfm WHO definitie).

^e 75 tot 90 jaar.

3.a.2.2. Resultaten effectiviteit bij prostaatkanker patiënten met ADT

Bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatkanker die ADT kregen nam het aantal nieuwe radiologisch vastgestelde wervelbreuken ten opzichte van placebo vanaf het eerste jaar significant af. Na drie jaar was het verschil 2,4% (D: 1,5%; P: 3,9%; P=0,006). Het risico op een nieuwe breuk nam af met 62% (95% CI: 22-81). Het risico op een osteoporotische botbreuk (alle soorten) was echter niet significant afgenomen (RR: 0,72 [95% CI: 0,48-1,07])²⁵.

3.a.3.1. Discussie effectiviteit bij postmenopauzale osteoporose

Bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose leidde de behandeling met denosumab tot een afname van het aantal (klinische) wervel- en niet-wervelbreuken, en heupfracturen. Zoals blijkt uit tabel 3 geldt dit ook voor de bisfosfonaten alendronine-, risedronine- en zoledroninezuur.

Doordat wekelijks toegepaste orale bisfosfonaten op basis van het met de dagelijkse dosering overeenkomende effect op de BMD zijn geregistreerd, hebben de resultaten in de tabel echter alleen betrekking op dagelijks toegepast alendronine- en risedroninezuur^{10,12}. Resultaten van vergelijkende fase 3 onderzoeken waarin deze middelen wekelijks zijn toegediend, zijn niet beschikbaar.

Tabel 3. Het effect van een driejarige behandeling met denosumab of de bisfosfonaten alendronine-, risedronine- en zoledroninezuur op het optreden van osteoporotische botbreuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en prevalentie wervelbreuken: primaire analyseresultaten fase III onderzoeken.

Soort breuk	Leeftijd (mean ± SD)	Behandeling	Onderzoek	Actief (3 jaar) % (N) ^a	Placebo (3 jaar) % (N) ^a	NNT	Afname RR vs placebo (95% CI), P ^b
Wervelbreuk (radiologisch)	D: 72±5 P: 72±5	Denosumab (60 mg/6 mnd, SC)	FREEDOM (Cummings et al. 2009)²¹	2,3 (3.702)	7,2 (3.691)	20	68% (59-74) P<0,001
	Z: 73±5 P: 73±5	Zoledroninezuur (5 mg/12 mnd, IV)	HORIZON ^c (Black et al. 2007) ³¹	3,3 (3.045)	10,9 (3.039)	13	70% (62-76) P<0,001
	A: 71±6 P: 71±6	Alendroninezuur (5=>10 mg/dag, PO) ⁵	FIT-1 (Black et al. 1996) ³⁸	8,0 (1.022)	15,0 (1.005)	14	47% (32-49) P<0,001
	R: 69±8 P: 68±7	Risedroninezuur (5 mg/dag, PO)	VERT-US (Harris et al. 1999) ³³	11,3 (696) ⁸	16,3 (678)	20	41% (18-58) P=0,003
	R: 71±7 P: 71±7	Risedroninezuur (5 mg/dag, PO)	VERT-EU/AUS (Reginster et al. 2000) ³⁴	18,0 (344)	29,0 (346)	9	49% (17-54) P<0,001
Wervelbreuk (klinisch)	D: 72±5 P: 72±5	Denosumab (60 mg/6 mnd, SC)	FREEDOM (Cummings et al. 2009)³¹	0,8 (3.702)	2,6 (3.691)	56	69% (53-80) P<0,001
	Z: 73±5 P: 73±5	Zoledroninezuur (5 mg/12 mnd, IV) ⁵	HORIZON ³ (Black et al. 2007) ³¹	0,5 (3.889)	2,6 (3.889)	48	77% (63-86) P<0,001
	A: 71±6 P: 71±6	Alendroninezuur (5 =>10 mg/dag, PO)	FIT-1 (Black et al. 1996) ³⁸	2,3 (1.022)	5,0 (1.005)	37	55% (28-73) P<0,001
Niet-wervelbreuk	D: 72±5 P: 72±5	Denosumab (60 mg/6 mnd, SC)	FREEDOM (Cummings et al. 2009)²¹	6,5 (3.702)	8,0 (3.691)	66	20% (5-33) P=0,01
	Z: 73±5 P: 73±5	Zoledroninezuur (5 mg/12 mnd, IV)	HORIZON ³ (Black et al. 2007) ³¹	8,0 (3.875)	10,7 (3.861)	37	25% (13-36) P<0,001
	A: 71±6 P: 71±6	Alendroninezuur (5=>10 mg/dag, PO) ⁵	FIT-1 (Black et al. 1996) ³⁸	11,9 (1.022)	14,7 (1.005)	36	20% (-1-37) P=0,063
	R: 69±8 P: 68±7	Risedroninezuur (5 mg/dag, PO)	VERT-US (Harris et al. 1999) ³³	5,2 (812)	8,4 (815)	31	39% (6-61) P=0,02
	R: 71±7	Risedroninezuur (5 mg/dag, PO)	VERT-EU/AUS (Reginster et al. 2000) ³⁴	10,9 (406)	16,0 (406)	20	33% (-6-56) P=0,06
	R: 74±3 P: 74±3	Risedroninezuur (2,5 en 5 mg/dag, PO)	HIP ³ (McClung et al. 2001) ³⁵	10,3 (1.128)	16,1 (575)	17	30% (10-50) P=0,01
Heupfractuur	D: 72±5 P: 72±5	Denosumab (60 mg/6 mnd, SC)	FREEDOM (Cummings et al. 2009)²¹	0,7 (3.702)	1,2 (3.691)	200	40% (3-63) P=0,04
	Z: 73±5 P: 73±5	Zoledroninezuur (5 mg/12 mnd, IV)	HORIZON ³ (Black et al. 2007) ³¹	1,4 (3.889)	2,5 (3.876)	91	41% (17-58) P=0,002
	A: 71±6 P: 71±6	Alendroninezuur (5 =>10 mg/dag, PO) ⁵	FIT-1 (Black et al. 1996) ³⁸	1,1 (1.022)	2,2 (1.005)	91	51% (1-77) P=0,047
	R: 69±8 P: 68±7	Risedroninezuur (5 mg/dag, PO)	VERT-US (Harris et al. 1999) ³³	1,5 (812)	1,8 (815)	333	17% (NB) NS
	R: 71±7 P: 71±7	Risedroninezuur (5 mg/dag, PO)	VERT-EU/AUS (Reginster et al. 2000) ³⁴	2,2 (406)	2,7% (406)	200	19% (NB) NS
	R: 74±3 P: 74±3	Risedroninezuur (2,5 en 5 mg/dag, PO)	HIP-totaal (McClung et al. 2001) ³⁵	2,8 (6.197)	3,9 (3.134)	91	30% (10-40) P=0,02
			HIP-70-79/osteoporose (McClung et al. 2001) ³⁵	1,9 (3.624)	3,2 (1.821)	77	40% (10-60) P=0,009
		HIP-70-79/wervelbreuk (McClung et al. 2001) ³⁵	2,3 (1.128)	5,7 (575)	29	60% (20-80) P=0,003	

NB: niet beschikbaar; NNT: number needed to treat; (R-)RR: relatieve risico(-afname).

^a aantal geëvalueerde patiënten op ITT basis.

^b significantie daling absolute risico.

^c Stratum 1: vrouwen zonder medicatie tegen osteoporose bij randomisatie.

Het relatieve risico op zowel klinische als niet-klinische (radiologische) wervelbreuken neemt door toepassing van denosumab en zoledroninezuur bij postmenopauzale vrouwen in gelijke mate af. Het effect van beide middelen is op basis van indirecte vergelijking groter dan dat van de orale bisfosfonaten. Wat betreft het NNT is het effect van denosumab en de bisfosfonaten echter overeenkomstig. Ten aanzien van niet-wervelbreuken en heupfracturen is de effectiviteit van denosumab vergelijkbaar met die van de bisfosfonaten.

De belangrijkste risicofactoren die bij de opzet van klinische onderzoeken een rol spelen zijn de leeftijd, de toestand van het bot (T-score) en het aantal bij aanvang van de behandeling aanwezige (prevalente) botbreuken.

5 *Leeftijd*

Hoewel ten opzichte van wervelfracturen de incidentie van heupfracturen laag is² (zie ook tabel 3), neemt vooral op oudere (≥ 75 jr) leeftijd het risico op deze breuken sterk toe^{2,4,5}. Het bewijs dat bij de behandeling van osteoporose toegepaste middelen waaronder de orale bisfosfonaten, ook bij ouderen effectief zijn, is beperkt² (Inderjeeth et al. 2009³²). Er zijn echter geen aanwijzingen in de literatuur, noch pathofysiologische argumenten om verminderde werkzaamheid van fractuurpreventie van ouderen te veronderstellen (concept CBO consensus richtlijn osteoporose en fractuurpreventie). In het FREEDOM onderzoek met denosumab was 32% van de deelnemers 75 jaar of ouder, had 42% een leeftijd tussen 70 en 74 jaar en was 26% jonger dan 70 jaar.

15 *BMD/T-score*

In tegenstelling tot het FREEDOM onderzoek²¹, kon in met bisfosfonaten uitgevoerde onderzoeken de T-score van deelnemers lager zijn dan -4 ^{31,33-35} (Black et al. 1996³⁸). Als gevolg van hiervan had de gemiddelde of mediane T-score van de lumbale wervels en/of femurhals van de deelnemers aan deze onderzoeken een waarde die soms aanzienlijk lager was dan $-2,5$ ^{31,33-35,38}. In het FREEDOM onderzoek was alleen de gemiddelde T-score van de lumbale wervels lager dan $-2,5$, de score van de heup en de femurhals bedroeg respectievelijk $-1,9$ en $2,2$ ²¹.

25 *Bij aanvang het onderzoek aanwezige (prevalente) botbreuken*

In het FREEDOM onderzoek had 24% van de deelnemers een prevalentie wervelbreuk²¹. In het HORIZON onderzoek met zoledroninezuur was dit bij 28% het geval terwijl 35% twee of meer prevalentie wervelbreuken had³¹. Bij de in tabel 3 opgenomen onderzoeken met een oraal bisfosfonaat lag het percentage patiënten met een prevalentie wervelbreuk aanzienlijk boven dat van de FREEDOM en HORIZON onderzoeken (VERT-US³³: 85%) of hadden alle deelnemers één of meer wervelbreuken (VERT EU/AUS³⁴; FIT-1³⁸). De hogere percentages nieuwe wervelbreuken in deze onderzoeken zijn hiervan een direct gevolg². Doordat bij het HIP onderzoek de deelnemers vooral op de T-score en de leeftijd waren geselecteerd, was het aantal vrouwen met een bestaande wervelbreuk in dit onderzoek relatief laag (70-79 jr: 38/39%; ≥ 80 jr: 44/45%). Alendroninezuur is ook onderzocht bij vrouwen met osteoporose zonder een bestaande wervelbreuk (gem. leeftijd 68 jr)(FIT-2; Cummings et al. 1998³⁹). Hoewel in dit onderzoek de incidentie van nieuwe wervelbreuken aanzienlijk lager was dan in het FIT-1 onderzoek (A: 2,1%; P: 3,8%; $P=0,002$), was de afname van het relatieve risico op een dergelijke breuk (44% [95% BI: 20-61]) vergelijkbaar met de afname bij vrouwen met een al aanwezige wervelbreuk (FIT-1)³⁶. Het aantal heupfracturen in het FIT-2 onderzoek was echter niet significant gedaald (0,9 vs 1,1%; $P=0,44$)³⁹. Ook in het FREEDOM onderzoek was er geen verschil in de afname van het relatieve risico bij vrouwen met en zonder een bestaande wervelbreuk (66 vs 69%) (tabel 2)^{18,21}.

3.a.3.2. Discussie effectiviteit bij prostaatcancer patiënten met ADT

In het HALT onderzoek bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatcancer die ADT kregen en bij wie het risico op botbreuken was verhoogd leidde de toepassing van denosumab tot een afname van het relatieve risico op een wervelbreuk. Hoewel in verschillende onderzoeken kon worden aangetoond dat onder meer door behandeling met een bisfosfonaat (als zoledroninezuur) bij deze patiënten de BMD toenam, is het HALT onderzoek het is de eerste onderzoek waarin een effect op het ontstaan van botbreuken kon worden aangetoond^{3,25}.

50 **3.a.4. Conclusie**

Op basis van indirecte vergelijking is bij postmenopauzale vrouwen met een lage BMD of met osteoporose de effectiviteit van denosumab ten aanzien van het verminderen van (klinische) wervel-, niet-wervelbreuken en heupfracturen vergelijkbaar met die van oraal en parenteraal toegediende bisfosfonaten. Het effect van denosumab is tot stand gekomen bij vrouwen met een op basis van een relatief hoge botdichtheid en een betrekkelijk gering aantal prevalentie wervelbreuken lager risico op een osteoporotische botbreuk dan dat van deelnemers aan de met bisfosfonaten uitgevoerde fase 3 onderzoeken. Door het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is echter niet bekend of dit lagere risico ook in een ten opzichte van de bisfosfonaten grotere effectiviteit tot uitdrukking komt.

Bij mannen met niet-gemetastaseerde prostaatkanker die ADT kregen en bij wie door de toepassing van ADT en de leeftijd het risico op botbreuken was verhoogd, blijkt de toepassing van denosumab niet alleen te leiden tot een toename van de BMD maar ook tot vermindering van het relatieve risico op wervelbreuken.

3.b. Ongunstige effecten

De voornaamste bijwerkingen van denosumab en bisfosfonaten zijn vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Bijwerkingen van denosumab en middelen waarmee denosumab is vergeleken.

Frequentie bijwerkingen	Denosumab	Parenterale bisfosfonaten (zoledroninezuur)	Orale bisfosfonaten (alendronine-, risedroninezuur)
Meest frequent	Huiduitslag en eczeem	Infusiereacties kort na toediening (waaronder koorts, griepachtige verschijnselen, hoofdpijn en bot- en gewrichtspijn) (ernst en frequentie neemt doorgaans af bij verdere behandeling)	Maagdarmklachten (waaronder buikpijn, misselijkheid, diarree, kramp, winderigheid)
	Infecties van lucht- en urinewegen	Hoofdpijn	Hoofdpijn
	Pijn in de ledematen	Duizeligheid	
	Zenuwpijn (ischias)	Bot-, gewrichts-, en spierpijn	
	Verstopping	Pijn in de ledematen	
		Maagdarmklachten (waaronder misselijkheid, braken en diarree)	
		Oogreactie (rood worden, ontsteking, pijn)	
		Hypocalciëmie	
Ernstig	Staar ¹	Hartritmestoornissen	Onstekingen en bloedingen van slokdarm en maag ³
		Onstaan of verergering nierfunctiestoornis	
Ernstig (en zeldzaam)	Huidinfecties (cellulitis) Diverticulitis ¹	Kaaknecrose ²	
	Kaaknecrose ²	Ernstige bot-, gewrichts- en spierpijn	

¹ staar en diverticulitis: alleen waargenomen bij mannen met prostaatkanker behandeld met ADT.

² kaaknecrose: vooral bij patiënten met kanker die (eerder) behandeld zijn met een bisfosfonaat in hoge dosering^{2,10-13}.

³ onstekingen maagdarmkanaal: komen weinig voor wanneer innameinstructies worden gevolgd^{2,10-13}.

Bijwerkingen denosumab

De bijwerkingen die significant vaker voorkwamen bij gebruik van denosumab in het FREEDOM onderzoek waren eczeem (3 vs 1,7%; p<0,001), flatulentie (2,2 vs 1,4%; p=0,008) en cellulitis (0,3 vs <0,1%, p=0,004). Op basis van het totale klinisch onderzoek waren de meest frequent voorkomende bijwerkingen pijn in de extremiteiten en urineweg- en luchtweginfecties. Ernstige bijwerkingen komen zelden voor en bestaan uit infecties (incl. ziekenhuisopname daarvoor), hypocalciëmie en huidreacties (mn cellulitis) (1 b tekst denosumab).

De afname van de RANK-activiteit kan theoretisch in verband worden gebracht met een toename van infectieuze complicaties en maligniteiten. Tot nu toe zijn hier nog geen aanwijzingen voor gevonden, uitgezonderd een verhoogde incidentie van huidinfecties (mn cellulitis).^{14,15,17} Langetermijn ervaring met denosumab ontbreekt echter nog.

Bijwerkingen bisfosfonaten

De bijwerkingen van de orale en parenterale bisfosfonaten komen grotendeels overeen. De juiste betekenis van de verhoogde incidentie van boezemfibrilleren bij gebruik van zoledroninezuur intraveneus is nog onduidelijk. Bij oraal gebruik van bisfosfonaten staan de bijwerkingen op het maagdarmkanaal op de voorgrond. Het onjuiste gebruik van een oraal bisfosfonaat kan leiden tot beschadiging, ontsteking en uiteindelijk vernauwing van de slokdarm^{2,9,10,12}. Bij intraveneus gebruik zoals van zoledroninezuur komen symptomen van een kortdurende infusiereactie (1-3 dagen) het meest voor, met name bij de eerste toediening (bij ca. 30%)^{13,30}. Infusiegerelateerde reacties

kunnen echter vaak afdoende worden bestreden door toepassing van paracetamol of een NSAID als ibuprofen¹³.

Toelichting ernstige bijwerkingen

5 Osteonecrose van de kaak is een betrekkelijk recent onderkende zeldzame maar zeer ernstige
bijwerking bij patiënten die met bisfosfonaten of met denosumab worden behandeld die vooral bij
patiënten met kanker optreedt die (eerder) zijn behandeld met een hooggedoseerd bisfosfonaat<sup>2,9-
13</sup>. Door passende voorzorgsmaatregelen kan het ontstaan van de zeldzame bijwerking echter
10 worden beperkt. Risicofactoren zijn onder meer de gelijktijdige behandeling van deze ziekte met
chemotherapie, een vaatgroei beperkend middel, een corticosteroid en radiotherapie in het
hoofd/halsgebied, een slechte mondhygiëne, het ondergaan van een invasieve tandheelkundige
behandeling en de aanwezigheid van aandoeningen als een reeds bestaande tandziekte,
bloedarmoede, een stollingsstoornis of een (mond-) infectie alsook een eerdere behandeling met
15 een bisfosfonaat^{2,9-13}. Een behandeling met een bisfosfonaat kan leiden tot soms zeer ernstige en
invaliderende bot-, gewrichts- of spierpijnen^{2,9-13}. Ook deze bijwerking is echter relatief zeldzaam.
De langdurige toepassing van een bisfosfonaat kan mogelijk leiden tot een verhoogd risico op een
osteoporotische botbreuk^{2,9-13}(Shane 2010⁴⁰; Somford et al. 2010⁴¹).

Aantal stakers in onderzoek

20 In het **FREEDOM** en het **HALT** onderzoek was de totale incidentie van bijwerkingen, waaronder de
ernstige bijwerkingen, vergelijkbaar in de denosumab en placebo-arm (bij resp. ca. 93% en 87%).
^{14,15,21}. In het **FREEDOM** onderzoek staakte in beide behandelgroepen ongeveer 5% de
onderzoeksmedicatie als gevolg van bijwerkingen (D: 4,9%; P: 5,2%)²¹. In het **HALT** onderzoek lagen
25 deze percentages op respectievelijk 6,7 en 6,5%²⁵. Bij de met zoledroninezuur uitgevoerde
klinische onderzoeken staakte van beide behandelgroepen wegens bijwerkingen ongeveer twee
procent de deelname aan het onderzoek^{31,37}. Bij de onderzoeken waarin het bisfosfonaat dagelijks
oraal werd toegepast lag dit percentage tussen de 10 en 20%^{31,33,35,38,39}.

Conclusie.

30 Er is nog onvoldoende duidelijkheid over mogelijk nadelige effecten van denosumab op de lange
termijn. Pijn in de extremiteiten en urineweg- en luchtweginfecties zijn de meest voorkomende
bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen komen zelden voor en bestaan uit infecties (incl.
ziekenhuisopname daarvoor), hypocalciëmie en huidreacties (mn cellulitis). Bij orale bisfosfonaten
staan maagdarmklachten op de voorgrond (mn bij onjuiste inname), bij de intraveneuze
35 bisfosfonaten de infusiegerelateerde bijwerkingen. Voor zowel denosumab als de bisfosfonaten is
osteonecrose van de kaak als zelden voorkomende, maar ernstige bijwerking gemeld.

3.c.1. Ervaring

40 **Tabel 5. Ervaring met denosumab en middelen waarmee denosumab is vergeleken*.**

Ervaring	Denosumab	Parenterale bisfosfonaten (zoledroninezuur)	Orale bisfosfonaten (wekelijks)
<i>Beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		X	
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt			X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde (www.fk.cvz.nl).

Conclusie: de met denosumab opgedane ervaring is beperkt.

45

3.c.2. Toepasbaarheid

Denosumab is niet geregistreerd voor de behandeling van door corticosteroidgebruik ontstane osteoporose¹⁵. Dit geldt ook voor wekelijks toegediend alendroninezuur¹⁰. De behandeling van osteoporose bij mannen is voor denosumab beperkt tot mannen met prostaatkanker die worden
50 behandeld met ADT¹⁵. Zoledroninezuur is ook geregistreerd voor de behandeling van mannen met osteoporose (evenals dagelijks alendroninezuur en risedroninezuur)^{13,42,43}.

Contra-indicaties:

- **denosumab**: hypocalciëmie; toepassing bij patiënten met de zeldzaam erfelijke aandoening fructose-intolerantie¹⁵.
- **zoledroninezuur**: hypocalciëmie¹³.
- **alendronine- en risedroninezuur**: hypocalciëmie, afwijkingen aan de slokdarm en andere factoren die de passage door de slokdarm vertragen zoals een vernauwing of een achalasie en het niet gedurende tenminste 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan^{10,12}.
- **risedroninezuur**: ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)¹².

Specifieke groepen:

- **zoledroninezuur**: de toepassing van zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 35 ml/min)¹³.
- alendroninezuur/risedroninezuur**: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een aandoening van de slokdarm die gepaard gaat met vertraging van de passage door de slokdarm of de lediging ervan^{10,12}.

Interacties:

- **denosumab**: specifiek onderzoek naar interacties is niet uitgevoerd. Denosumab wordt als een natuurlijk immunoglobuline gemetaboliseerd¹⁵.
- **zoledroninezuur**: specifiek onderzoek naar interacties is niet uitgevoerd. Zoledroninezuur wordt niet systemisch gemetaboliseerd. Eliminatie vindt plaats via de nier. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de gelijktijdige toepassing van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen beïnvloeden¹³.
- **alendroninezuur/risedroninezuur**: specifiek onderzoek naar interacties is niet uitgevoerd. Door de gelijktijdige inname van voedsel en drank en van geneesmiddelen die veel kationen bevatten (calcium, ijzer, magnesium), kan de opname van deze middelen verminderd zijn^{10,12}.

Zwangerschap/lactatie

- **denosumab**: bij zwangerschap wordt het gebruik van denosumab niet aanbevolen. Het is niet bekend of denosumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij het geven van borstvoeding dient het voordeel van de behandeling voor de vrouw te worden afgewogen tegen het eventuele nadeel van het niet geven van borstvoeding (zie boven)^{14,15}.
- **bisfosfonaten**: niet toepassen tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding¹⁰⁻¹³.

Overig:

- **denosumab**: conform de 1B-tekst mag denosumab alleen worden toegediend door iemand die voldoende ervaring heeft met het geven van injecties¹⁵.
- **denosumab/bisfosfonaat**: voorafgaand aan de behandeling moet een aanwezige hypocalciëmie worden gecorrigeerd door middel van inname van calcium en vitamine D. Vooral bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of die worden gedialyseerd is het risico op het ontstaan van hypocalciëmie verhoogd^{10-13,15}. Ter vermindering van het risico op het ontstaan van osteonecrose van de kaak dient voorafgaand aan de behandeling de toestand van het gebit te worden gecontroleerd. Gedurende de behandeling dient een goede mondhygiëne in acht te worden genomen^{10-13,15}.
- **zoledroninezuur**: dit middel mag alleen worden toegediend door een arts. Patiënten, vooral ouderen en degenen die met een diuretische behandeling, dienen voldoende gehydrateerd te zijn.
- **oraal bisfosfonaat**: bij inname dient een interval van twee uur te worden aangehouden met de inname van geneesmiddelen die veel kationen bevatten (calcium, ijzer, magnesium), omdat deze de opname kunnen verminderen¹³.

Conclusie:

Evenals bisfosfonaten mag denosumab niet worden toegepast bij patiënten met hypocalciëmie. In tegenstelling tot bisfosfonaten kan denosumab ook worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Voor het overige zijn er geen relevante verschillen in toepasbaarheid tussen denosumab en de bisfosfonaten.

3.c.3. Gebruiksgemak

Tabel 6. Toepassing van denosumab en bisfosfonaten

	Denosumab	Parenterale bisfosfonaten (zoledroninezuur)	Orale bisfosfonaten (wekelijks)	Relevant verschil
				Orale bisfosfonaten

Toedieningswijze	SC	IV	Oraal	kunnen door de gebruiker zelf worden ingenomen
Toedieningsfrequentie	1x per 6 maanden	1x per 12 maanden	1x per week	

Behalve de wekelijkse inname of jaarlijkse toediening van het bisfosfonaat, moet dagelijks voldoende calcium (in de voeding [4-5 keer een zuivelprodukt/dag] of 500-1.000 mg/dag bij geringere inname van zuivelprodukten) en vitamine D (800 IE/dag) te worden ingenomen^{2,10-13}. Deze voorwaarde geldt ook voor de toepassing van denosumab¹⁵.

Een minder frequente toediening, zoals met s.c denosumab tweemaal per jaar of zoledroninezuur i.v. eenmaal per jaar, zou de therapietrouw kunnen bevorderen en daarmee de effectiviteit. Tot nu toe is geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin een winst in therapietrouw en daarmee een grotere effectiviteit ten aanzien van een vermindering van osteoporotische fracturen door subcutane toediening van denosumab of intraveneuze toediening van zoledroninezuur ten opzichte van de overige toedieningswijzen van bisfosfonaten (orale toediening 1x/week of 1x/maand, i.v. toediening 1x/3 maanden) onbetwistbaar wordt onderbouwd.

Bij intraveneuze toediening van zoledroninezuur is monitoring in een ziekenhuis of toediening in aanwezigheid van een arts of verpleegkundige noodzakelijk, waarbij met name aandacht dient te worden besteed aan de nierfunctie. Denosumab kan worden gegeven door iemand die voldoende getraind is in het geven van injecties voor subcutaan gebruik.

Voedsel beperkt de toch al geringe beschikbaarheid van oraal ingenomen bisfosfonaten^{2,10-12}. Voor een goede absorptie moet een bisfosfonaat daarom op de nuchtere maag worden ingenomen. Ter voorkoming van slokdarmbeschadigingen worden eisen gesteld aan de zorgvuldige inname, zoals inname van de tabletten met ruim water, 30 minuten nuchter blijven en niet gaan liggen totdat gegeten is. Deze eisen gelden niet voor de toepassing van denosumab en zoledroninezuur^{13,15}.

Het langdurig gebruik van bisfosfonaten kan leiden tot accumulatie in het bot. Uit met alendronine- en risedroninezuur verricht onderzoek blijkt dat wanneer de behandeling met deze middelen na drie tot vijf jaar wordt gestaakt, het therapeutisch effect gedurende één- of meer jaren aanhoudt^{2,9}. Een vergelijkbaar effect is waargenomen voor zoledroninezuur^{2,9,29}. Vooral met het oogmerk eventuele botschade te beperken, wordt daarom aangeraden afhankelijk van het risico op een botbreuk de behandeling met een bisfosfonaat na minimaal vijf jaar te onderbreken^{1,2,9}. Door de omkeerbaarheid van het effect van denosumab is dit bij dit middel niet mogelijk^{2,14,15}.

Conclusie:

Subcutane toediening van denosumab of intraveneuze toediening van een bisfosfonaat kan een alternatief zijn, indien de inname instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur recht op zitten/staan na inname) of indien orale bisfosfonaten niet worden verdragen. Een grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw is voor de minder frequente parenterale toediening niet door onderzoek aangetoond. In tegenstelling tot bisfosfonaten is het niet mogelijk de behandeling met denosumab gedurende langere tijd te onderbreken.

3.d. Eindconclusie therapeutische waarde

Denosumab heeft een gelijke therapeutische waarde als de orale bisfosfonaten en intraveneus zoledroninezuur.

Op basis van indirecte vergelijking is de effectiviteit van denosumab ten aanzien van de vermindering van het aantal osteoporotische (klinische) wervel-, niet-wervel- en heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen vergelijkbaar met die van de orale en parenterale bisfosfonaten. De met denosumab opgedane ervaring is echter nog beperkt. Ook is er nog onvoldoende duidelijkheid over mogelijk nadelige effecten op de lange termijn. Denosumab is daarom vooralsnog geen direct alternatief voor een oraal toegepast bisfosfonaat. Subcutane toediening van denosumab kan evenals i.v. zoledroninezuur een alternatief zijn, indien de inname-instructies voor een oraal bisfosfonaat niet (kunnen) worden opgevolgd, of indien een oraal bisfosfonaat niet wordt verdragen of niet kan worden toegepast.

Bij de preventieve behandeling van door ADT veroorzaakte osteoporose bij patiënten met prostaatkanker heeft de toepassing van denosumab een therapeutische meerwaarde, omdat voor

denosumab in tegenstelling tot voor de bisfosfonaten een vermindering van fracturen is aangetoond.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4.a. Claim van de fabrikant

Bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose heeft denosumab in vergelijking met een bisfosfonaat een therapeutische meerwaarde. Op basis van indirecte vergelijking is voor denosumab de afname van het risico op niet-wervelbreuken en heupfracturen vergelijkbaar met dat van een oraal (wekelijks) of parenteraal (jaarlijks) toegediend bisfosfonaat. Ten aanzien van heupfracturen is denosumab, in tegenstelling tot zoledroninezuur, ook bij ouderen (≥ 75 jr) effectief. Wat betreft de afname van het risico op wervelfracturen is denosumab effectiever dan een oraal bisfosfonaat. De door denosumab tot stand gebrachte toename van de BMD is groter dan het effect van een oraal bisfosfonaat. Dit effect is ook waarneembaar wanneer al eerder met een bisfosfonaat is behandeld.

In tegenstelling tot een bisfosfonaat is de werking van denosumab beperkt tot de duur van de behandeling. Door de afwezigheid van gastro-intestinale bijwerkingen (muv. obstipatie), infusiereacties, cardiale en/of renale bijwerkingen is het bijwerkingenprofiel van denosumab gunstiger dan van bisfosfonaten. In tegenstelling tot een bisfosfonaat kan denosumab ook bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis worden toegepast. In tegenstelling tot het intraveneus toe te dienen zoledroninezuur kan denosumab in de eerste lijn op eenvoudige wijze subcutaan worden toegediend. De voor de therapietrouw nadelige inname- en infusieinstructies die bij toepassing van bisfosfonaten noodzakelijk zijn, gelden niet voor denosumab. De toepassing van denosumab wordt door patiënten verkozen boven de wekelijkse inname van een oraal bisfosfonaat. Door de lage toedieningsfrequentie en opname in een serviceprogramma kan in de praktijk denosumab even effectief zijn als in klinisch onderzoek. Dit geldt niet voor orale bisfosfonaten waarvan de therapietrouw gebrekkig is.

4.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Ten aanzien van de preventie van (klinische) wervel- en niet-wervelbreuken, en heupfracturen is de effectiviteit van denosumab vergelijkbaar met die van de bisfosfonaten. Het bewijs dat bij de behandeling van osteoporose toegepaste middelen ook bij ouderen effectief zijn, is beperkt. Er zijn echter geen aanwijzingen in de literatuur, noch pathofysiologische argumenten om verminderde werkzaamheid van fractuurpreventie van ouderen te veronderstellen.

De effectiviteit van denosumab is bepaald bij patiënten met een in het algemeen veel lager risico op een osteoporotische botbreuk dan het risico van patiënten die aan de met de bisfosfonaten uitgevoerde onderzoeken deelnamen. Door het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is echter niet bekend of dit lagere risico in een ten opzichte van de bisfosfonaten grotere effectiviteit tot uitdrukking komt. Eveneens is nog maar in beperkte mate duidelijk wat de gevolgen zijn van het gebruik van denosumab op de lange termijn; met bisfosfonaten bestaat inmiddels ruime ervaring. Denosumab is daarom voorsnog geen direct alternatief voor een oraal toegepast bisfosfonaat.

Een hoge mate van therapietrouw kan mogelijk worden gerealiseerd wanneer denosumab wordt toegepast in het kader van een gestructureerd eerstelijns zorgverleningsprogramma. Een dergelijk programma is momenteel niet beschikbaar. Tot nu toe is bovendien geen klinisch onderzoek beschikbaar waarin een winst in therapietrouw en daarmee een grotere effectiviteit ten aanzien van een vermindering van osteoporotische fracturen door subcutane toediening van denosumab ten opzichte van de overige toedieningswijzen van bisfosfonaten (orale toediening 1x/week of 1x/maand, i.v. toediening 1x/3 maanden of 1x/jaar) wordt onderbouwd.

Het effect van denosumab is beperkt tot de duur van de behandeling. Hoewel er daarom geen kans is op botschade als gevolg van accumulatie zoals bij bisfosfonaten, kan hierdoor de behandeling met denosumab niet gedurende langere tijd worden onderbroken.

5. Literatuur

1. Elders PJM, Leusink GI, Graafmans WC, et al. NHG richtlijn osteoporose (eerste herziening). Huisarts Wet 2005; 48:559-570 (zie verder: samenvattingskaart NHG richtlijn osteoporose M69: www.nhg.artsenet.nl).
2. CBO richtlijn osteoporose: concept derde herziene richtlijn. CBO, Utrecht 2010 (www.cbo.nl/Downloads/1166/concept_osteo_10.pdf).
3. Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26:5465-5476.

4. RIVM. Vergrijzing en toekomstige ziektelast. Prognose chronische ziektenprevalentie 2005-2025. RIVM, Bilthoven, 2007 (www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260401004.html).
5. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Versie 3.22 dd. 24-06-2010. Rubrieken: osteoporose en heupfracturen (www.nationaalkompas.nl).
6. Sahota O. Reducing the risk of fractures with calcium and vitamin D. The combination is more effective than vitamin D alone. Br Med J 2009; 339:b5492 (printed: 2010; 340:109-110).
7. GIPdatabank CVZ. Bisfosfonaten (ATC code M05B), Diemen, september 2010 (www.gipdatabank.nl).
8. Geusens PPMM, Lems WF. Fractuurpreventie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose door een jaarlijks infuus met zoldroninezuur. NTVG 2007; 151:1445-1448.
9. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:1555-1565.
10. 1B-tekst wekelijks alendroninezuur (Fosamax®)(versie 3 dd. 18-12-2008). CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/cbg/nl).
11. 1B-tekst ibandroninezuur tablet 150 mg/injectie 3 mg/3 ml (Bonviva®)(dd. 05-05-2010). EMA, London (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
12. 1B-tekst wekelijks risedroninezuur (Actonel®)(herziene versie dd. 13-09-2010). CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/cbg/nl).
13. 1B-tekst zoledroninezuur (Aclasta®)(dd. 09-06-2010). EMA, London (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
14. EPAR denosumab (Prolia®)(EMA/93749/2010-EMEA/H/C/1120; dd. 23-06-10). EMA, London (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
15. 1B-tekst denosumab (Prolia®)(EMA/93749/2010-EMEA/H/C/1120; dd. 23-06-2010). EMA, London (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
16. Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis - focus on denosumab. Clin Intervent Aging 2009; 4:241-250.
17. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? Osteoporos Int 2010 (Epub ahead of print: DOI 10.1007/s00198-010-1326-y).
18. Amgen Inc. Amgen Clinical Study Report 20030216: a study to evaluate denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis. FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months). Amgen Inc, Thousand Oaks, CA. USA. 25-12-2008.
19. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008; 43:222-229 (=20010223).
20. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2149-2157 (=DEFEND).
21. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-765 (+ letters & author reply: NEJM 2009; 361:2188-2191)(=FREEDOM).
22. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:4875-4882.
23. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with a low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Mineral Res 2009; 24:153-161 (=DECIDE).
24. Kendler D, Roux C, Benhamou C, et al. Effect of denosumab on bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Mineral Res 2010; 25:72-81 (=STAND).
25. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361:745-755 (=20040138/HALT).
26. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporose. N Engl J Med 1995; 333:1437-1443.
27. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Mineral Res 2002; 17:1988-1996.
28. Reid DM, Hosking D, Kendler D, et al. A comparison of the effect of alendronate an risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24 months results from FACTS-International. Int J Clin Pract 2008; 62:575-584.
29. McClung M, Miller P, Recknor C, et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass. Obstet Gynecol 2009;114:999-1007.
30. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41:122-128.
31. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. New Engl J Med 2007;356:1809-22 (editorial: NEJM 2007; 356:18; letters and author reply: NEJM)(HORIZON).

32. Inderjeeth CA, Foo ACH, Lai MY, Glendenning P. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence. *Bone* 2009; 44:744-751.
33. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282:1344-1352 (VERT-US).
- 5 34. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91 (VERT EU/AUS).
35. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340 (HIP).
- 10 36. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58:292-299.
37. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
- 15 38. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541 (FIT-1).
39. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280:2077-2082 (FIT-2).
40. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010; 362:1825-1826
- 20 41. Somford MP, Thomassen BJW, Draijer WF. Femurfracturen door langdurig bisfosfonaatgebruik. *NTVG* 2010; 154:A1218.
42. 1B-tekst dagelijks alendroninezuur (Fosamax®)(herziene versie dd. 12-02-2009). CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/cbg/nl).
- 25 43. 1B-tekst dagelijks risedroninezuur (Actonel®)(herziene versie dd. 24-02-2010). CBG, Den Haag (www.cbg-meb.nl/cbg/nl).
44. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1493-1501.
45. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for the treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2010; 21:1943-1951.
- 30 46. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Epub Osteoporosis Int* 2010 (Epub ahead of print: DOI 10.1007/s00198-010-1335-x).
- 35 47. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJE. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis – a large scale retrospective study in the Netherlands. *Osteoporosis Int* 2010 (Epub ahead of print: DOI 10.1007/s00198-010-1372-5).
48. Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE, et al. Medication persistence with weekly vs daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006; 12:522-528.
- 40 49. Cotté F-E, Fardellone P, Mercier F, et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2010; 21:145-155.
50. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007; 41:122-128.
- 45 51. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection vs a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporosis Int* 2010a; 21:837-846.
52. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporosis Int* 2010 (Epub ahead of print: DOI 10.1007/s00198-010-1378-z).
- 50

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 januari 2011.

- 55 *De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

5

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	Denosumab (60 mg/6 mnd, SC)	Zoledroninezuur (5 mg/jaar, IV)	Alendroninezuur (70 mg/week, PO)	Risedroninezuur (35 mg/week, PO)
Prijs per eenheid*	233,70	307,91	3,39 ¹	6,44
Kosten per 28 dagen	nvt	Nvt	13,57	25,75
Kosten per jaar	467,40	307,91	176,28	334,88

*Bron: Z-index. [september, 2010.] (www.medicijnkosten.nl [sept 2010])

¹ hoogste voor vergoeding in aanmerking komende prijs [laagste: 0,08 euro per stuk].

CFH-advies

- 10 Medicamenteuze preventie van osteoporotische breuken dient alleen te worden overwogen bij (ernstige) osteoporose en een door onder meer de leeftijd belangrijk verhoogd risico op breuken. Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose vormen de orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur de eerste keus, vanwege de ruime ervaring, de grote effectiviteit en omdat de bijwerkingen beperkt zijn. Subcutane toediening van denosumab kan, evenals de intraveneus toegediende bisfosfonaten een alternatief zijn indien de inname-instructies voor orale
- 15 bisfosfonaten niet (kunnen) worden opgevolgd of orale bisfosfonaten niet kunnen worden toegepast of worden verdragen. Bij mannen met prostaatkanker die worden behandeld met androgeen-deprivatie therapie kan denosumab het optreden van osteoporotische wervelbreuken verminderen.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **denosumab (Prolia®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 22 november 2010 en 24 januari 2011

22 november 2010

Agendapunt 8

8C. Denosumab (Prolia®; 1B; osteoporose bij postmenopauzale vrouwen + mannen met prostaatkanker en verhoogd risico op fractures) CFH 76/2058

Inleiding

Het betreft de beoordeling van denosumab toegepast bij de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en botverlies als gevolg van antihormonale therapie bij mannen met prostaatkanker. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1B. In het FT-rapport wordt geconstateerd dat er een relevant verschil aan bijwerkingen lijkt te zijn en een voordeel in gebruiksgemak voor denosumab.

Discussie

De Commissie kan zich niet vinden in de conclusie dat denosumab een meerwaarde heeft ten opzichte van zoledroninezuur. De Commissie vindt dit te positief omdat:

- zij zich niet kan vinden in een voordeel in het gebruiksgemak van denosumab. Met de behandeling van denosumab kan niet na vijf jaar gestopt worden en dit betekent dat door moet worden gegaan met het toedienen van een halfjaarlijkse injectie. Bij zoledroninezuur gaat het in totaal om vijf infusen.
- Het gestructureerde inservice programma waarover gesproken wordt als voordeel voor de therapietrouw is momenteel niet beschikbaar;
- De bijwerkingen van zoledroninezuur zijn met name milde griepverschijnselen;
- Denosumab wordt nog maar kort gebruikt en daarom is niet bekend hoe de resultaten op de langere termijn zijn. Met de bisfosfonaten is de ervaring veel groter, ook ten aanzien van de bijwerkingen;
- Het eventuele voordeel dat denosumab beter is onderzocht bij ouderen vindt de commissie geen doorslaggevend argument. In de nieuwe richtlijn staat dat er geen aanwijzingen zijn om aan te nemen dat er verschil in effectiviteit bestaat voor de behandeling bij ouderen dan wel bij jongeren. Dit geldt ook voor de bisfosfonaten.

De Commissie vindt het oordeel over de orale bisfosfonaten te negatief in het FT rapport. In tabel 3 worden alle bisfosfonaten vergeleken. Denosumab staat ook in deze tabel. De tabel toont aan dat in alle studies waar de orale bisfosfonaten worden gebruikt een goede fractuurreductie wordt bereikt, hetgeen aangeeft dat de patiënten het voorgeschreven middel in studieverband wel gebruiken. Volgens de commissie valt het aantal patiënten wat staakt met orale bisfosfonaten in de praktijk mee.

De Commissie vindt dat het rapport een te positieve grondhouding ten opzichte van denosumab heeft en vergelijkt het met een "reclamefolder". De zin "Voor zover bekend heeft de toepassing van denosumab en de daardoor veroorzaakte afname van de RANK-activiteit, niet geleid tot het ontstaan van een immunologische of maligne aandoening" wordt uit het rapport gehaald.

De Commissie vindt dat bekeken moet worden wat bekend is over therapietrouw, maligniteiten en botfracturen bij gebruik van de (orale) bisfosfonaten op de langere termijn. Hierover zijn studies beschikbaar waaruit gerapporteerd kan worden Bij denosumab bestaat onzekerheid over de langetermijn effecten. Dit moet in het rapport benoemd worden. De bijwerkingen van de bisfosfonaten ontstaan alleen bij verkeerd gebruik. Het is daarom belangrijk dat de patiënten goed geïnstrueerd worden over het gebruik.

In het rapport staat een aantal keren dat denosumab subcutaan toegediend moet worden en alleen mag worden toegediend door een arts, osteoporoseverpleegkundige of praktijkondersteuner. Voor een subcutane toediening vindt de Commissie dit

merkwaardig en dit kan uit het rapport worden gehaald. Tevens wordt in het rapport gesproken over de ziekte "reuma". Dit is niet correct en wordt aangepast.

De Commissie zet vraagtekens bij de conclusie dat denosumab effectiever is bij ouderen dan de bisfosfonaten. Uit tabel 3 kan worden afgelezen dat de gemiddelde leeftijd en de spreiding in alle studies ongeveer vergelijkbaar is. Dit betekent dat in alle studies evenveel ouderen meedoen. Het secretariaat zoekt dit uit.

De Commissie vindt het CFH-advies te lang. Het advies wordt ingekort en hierin wordt aangegeven dat de voorkeur uitgaat naar orale behandeling. Wanneer deze behandeling problemen geeft, kan gekozen worden voor een intraveneus middel. Dit is conform de richtlijnen van osteoporose. De therapeutische waarde van denosumab en zoledroninezuur wordt gelijk gesteld, waarbij aangegeven wordt dat er meer ervaring is met zoledroninezuur.

Gezien de kosten van de verschillende middelen stelt de Commissie voor hierover ook iets in het CFH-advies op te nemen.

In het rapport wordt botmineraaldichtheid als een positieve marker benoemd. De Commissie geeft aan dat dit een slechte marker is, omdat het weinig over de fractuurkans zegt en verzoekt het secretariaat hier kritisch naar te kijken. In het verleden is afgesproken dat het om de effectiviteit gaat en wanneer dit het geval is geen aandacht besteed hoeft te worden aan de werkzaamheid.

De preparaattekst over zwangerschap moet in harmonie zijn met de SPC. Het secretariaat bekijkt of er discrepantie bestaat.

Besluit

De Commissie besluit dat denosumab een gelijke therapeutische waarde heeft als zoledroninezuur. De rapporten worden volgens de discussie aangepast.

24 januari 2010

Agendapunt 5

denosumab® (Prolia;1B; osteoporose bij postmenopauzale vrouwen + mannen met prostaatkanker en verhoogd risico op fracturen) CFH 166/3

Inleiding

Het rapport is verstuurd aan vier stakeholders: de fabrikant, de osteoporosevereniging, de reumatologen en ZN. Hierop zijn drie reacties ontvangen; ZN heeft niet gereageerd. De fabrikant brengt naar voren dat denosumab een aantal klinisch relevante eigenschappen bezit, op grond waarvan het een unieke positie zou moeten innemen in het GVS. De overige stakeholders stellen dat denosumab beschikbaar moet zijn, waarbij de reumatologen aangeven dat de verhoogde therapietrouw van het medicijn overigens nog niet is aangetoond.

Discussie

De Commissie is het globaal eens met de opzet en insteek van de brieven, wel zijn er nog een aantal aanvullende opmerkingen. In de brief aan de reumatologen kan de vierde alinea, waarin wordt verduidelijkt dat niet is vergeleken met ibandroninezuur, worden ingekort. Verder kan in de tweede alinea "de prijs" worden geschrapt, aangezien de prijs voor de commissie geen doorslaggevend argument vormt. Daarnaast wordt opgemerkt dat de zin over het gestructureerd eerstelijns zorgverleningsprogramma in relatie tot de therapietrouw kan worden geschrapt. Het volstaat om te vermelden dat een hogere therapietrouw voor denosumab niet is aangetoond. Het secretariaat zal deze wijzigingen doorvoeren en nagaan of alle relevante argumenten zijn beantwoord.

De Commissie vraagt of standaard patiëntenverenigingen worden geraadpleegd.

De secretaris stelt dat dit bij 1b-producten standaard is. De voorzitter voegt toe dat alleen bij relevante zaken de wetenschappelijke vereniging wordt geraadpleegd omdat ze anders vanwege de korte responstijd teveel belast worden.

Besluit

Het farmacotherapeutisch rapport en CFH-rapport van denosumab worden met enkele kleine wijzigingen definitief vastgesteld. Een CFH-rapport wordt uitgebracht naar de minister van VWS.