



## Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med myelomatose (beinmargskreft)

Metodetype: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft; Muskel og skjelett, Blod;

Generisk navn: denosumab

Handelsnavn: Xgeva

MT søker/innehaver: Amgen Europe B.V.

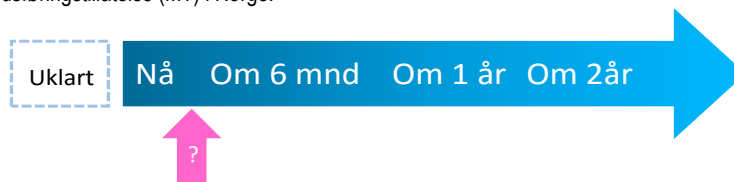
Synonymer virkestoff: AMG 162

Synonymer indikasjon: ENG: Plasma-Cell Myeloma; Myelomatosis; Kahler Disease; Myeloma-Multiple; Bone metastases

NO: Myelomatose; Kahlers sykdom; Medullært plasmocytom; Multiple myelomer; Plasmacellemyelom; Skjelettmetastaser

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, og har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Denosumab (Xgeva) er allerede godkjent i Norge og EU til forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologisk fraktur, strålebehandling av bein, ryggmargskompresjon eller beinkirurgi) hos voksne med beinmetastaser fra solide tumorer, samt til behandling av voksne og skjelettmodne ungdommer med kjempecelletumor i bein når operasjon (reseksjon) ikke er mulig (1,2).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>
Blå resept	<input type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

### Beskrivelse av den nye metoden

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som gjenkjenner og bindes med høy affinitet og spesifisitet til reseptoraktivator av nukleær faktor kappab-ligand (RANKL). Dermed forhindres aktivering av reseptoren RANK, som finnes på overflaten av osteoklastprekursorer og osteoklaster. Når RANKL/RANK-interaksjonen forhindres, hemmes dannelsen, funksjonen og overlevelsen av osteoklaster, og dette reduserer beinresorpsjon og kreftindusert destruksjon av bein. Økt osteoklast-aktivitet, stimulert av RANKL, er en viktig mediatorsubstans for beinbrytning ved metastatisk beinsykdom og myelomatose. Denosumab er også markedsført under handelsnavnet Prolia, og er godkjent til behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn som har økt risiko for brudd, og til behandling av beintap assosiert med hormonbehandling hos menn med prostatakreft med økt risiko for brudd. Denosumab (Xgeva) administreres som subkutan injeksjon (1,2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose skyldes ondartet vekst av plasmaceller og dannelse av myelomceller. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner. Når myelomcellene vokser i beinmargen, kan de undertrykke produksjonen av andre normale blodceller og føre til lav blodprosent (anemi), nedsatt immunforsvar (infeksjonstendens) eller lavt antall blodplater (blødningsrisiko). De kan også påvirke balansen mellom beinbrytning og beinoppbygning slik at man får områder med nedsatt beintetthet (osteolytiske lesjoner), som kan føre til beinskjørhet og brudd. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er under 60 år og cirka 25 % er mellom 60 til 65 år. Færre enn 2 % er under 40 år på diagnosetidspunktet (3,4,5). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for behandlingen.

### Dagens behandling

Det foreligger et Nasjonalt pakkeforløp for myelomatose (5), og retningslinjer for behandling er gitt i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer (6). Det finnes flere ulike bisfosfonater på markedet som benyttes til å forebygge skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med skjelettmetastaser. Forebyggende behandling av skjelettrelaterte hendelser med bisfosfonater eller denosumab skal supplere stråleterapi og den systemiske behandlingen av grunnlidelsen (dvs. gis som tilleggsbehandling).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering av virkestoffet, men med en annen indikasjon (forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne med beinmetastaser fra solide tumorer) (se Nye metoder [ID2014\\_003](#)).

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7).

### Metodevarlser

Det er utarbeidet et norsk metodevarsel for denosumab (Xgeva) til behandling av malign hyperkalsemi hos pasienter som er refraktære til behandling med bisfosfonater, men produsenten har trukket søknaden om markedsføringstillatelse (se Nye metoder [ID2017\\_007](#)).

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter ≥ 18 år med langtkommen kreft (solide tumorer, myelomatose, lymfomer), og minst én skjelettmetastase/lyttisk beinlesjon (N=1779).	Denosumab	Zoledronsyre	Tid til første skjelettrelaterte hendelse (SRE) i studien.	<a href="#">NCT00330759</a> fase III	Avsluttet oktober 2011
Pasienter ≥ 18 år med langtkommen kreft (hormonrefraktær prostatakreft, brystkreft, myelomatose) og skjelettmetastaser (N=35)	Denosumab	Ingen	Antall overlevende; sikkerhet og tolerabilitet av behandlingen.	<a href="#">NCT00950911</a> , fase III	Avsluttet april 2012
Pasienter ≥ 18 år med myelomatose (N=1718).	Denosumab	Zoledronsyre	Tid til første skjelettrelaterte hendelse (SRE) i studien.	<a href="#">NCT01345019</a> , fase III	Mars 2019

SRE = skeletal related event, \*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

## Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

## Hovedkilder til informasjon

- (1) Denosumab: Xgeva - Bone metastases from multiple myeloma, reduction in skeletal related events. (05. april 2017). [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 05. Mai 2017 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/denosumab/>
- (2) Xgeva: Preparatomtale (SPC). Tilgjengelig fra [EMA](#) sin nettside.
- (3) Denosumab (L17.2.4): Norsk legemiddelhandbok (oppdatert 01.03.2017). Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bdenosumab/273359>
- (4) Myelomatose; Oncoclex [oppdatert 03.08.2015]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Myelomatose>
- (5) Pakkeforløp for myelomatose, Helsedirektoratet [oppdatert 01.08.2016]. Tilgjengelig fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-myelomatose>
- (6) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2542). Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>

- (7) Wang Z, et al. (2015). Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist*. 20(4),440-9. [Sammendrag: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732263> ]

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel 26.05.2017 Utkast fra Legemiddelverket

Siste oppdatering 13.06.2017