

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

Uw brief van
11 oktober 2011

Uw kenmerk
Farma-3086591

Datum
2 februari 2012

Ons kenmerk
ZA/2012010073

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 12/03: denosumab (Xgeva®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 11 oktober 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel denosumab (Xgeva®) 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 12/03 dat als bijlage is toegevoegd.

Denosumab is een humaan IgG2 monoklonaal antilichaam, dat de botresorptie in corticaal en trabeculair botweefsel remt via wegvangen van het cytokine RANKL in de circulatie. Het denosumab is onder de merknaam Xgeva® geregistreerd voor de preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren. Het is beschikbaar als injectievloeistof 70 mg/ml, flacon 1,7 ml.

Bij de behandeling van botmetastasen van solide tumoren heeft subcutaan denosumab een gelijke therapeutische waarde als intraveneus zoledroninezuur bij de preventie van botcomplicaties.

Denosumab (Xgeva®) kan worden opgenomen op bijlage 1A in het cluster OMO5BABP waarin zijn opgenomen de parenteraal toe te dienen middelen zoledroninezuur (Zometa®, Aclasta®), ibandroninezuur (Bondronat®) en denosumab (Prolia®) (60 mg/ml, wegwerpspuit 1 ml). Als standaarddosering kan 0,33 mg worden aangehouden.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 12/03
denosumab (Xgeva®)**

Publicatienummer Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 januari 2012.

| | |
|-----------------------|---|
| Uitgave | College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl |
| Volgnummer | 2011115101 |
| Afdeling | Zorg Advies |
| Auteur | Dr. M van der Graaff |
| Doorkiesnummer | Tel. (020) 797 8959 |
| Bestellingen | CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl). |

Inhoud:

pag.

| | | |
|---|--------|---|
| 1 | 1. | Inleiding |
| 2 | 2. | Nieuwe toedieningsvorm |
| 2 | 2.a. | denosumab (Xgeva®) |
| 2 | 2.a.1. | Voorstel fabrikant |
| 2 | 2.a.2. | Beoordeling opname in het GVS |
| 2 | 2.a.3. | Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid |
| 4 | 2.a.4. | Conclusie onderlinge vervangbaarheid |
| 4 | 2.a.5. | Standaarddosering |
| 4 | 2.a.6. | Conclusie plaats in het GVS |
| 5 | 2.a.7. | Literatuur |
| 6 | 3. | Conclusie |

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch Rapport denosumab (Xgeva®) ter preventie van botcomplicaties bij botmetastasen van solide tumoren

1. Inleiding

In de brief van 11 oktober 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Xgeva®.

2. Nieuwe toedieningsvorm

2.a. denosumab (Xgeva®)

Samenstelling

Injectievloeistof. Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

Geregistreerde indicatie

Preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht denosumab (Xgeva®) niet onderling vervangbaar met enig ander bij de preventie van botcomplicaties 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 komt een ander denosumab bevattend injectie preparaat, nl Prolia® 60 mg/l; wwsp 1 ml in aanmerking. Dit preparaat is geclusterd met de parenteraal toegediende bisfosfonaten ibandroninezuur (Bonviva®, Bondronat®) en zoledroninezuur (Aclasta®, Zometa®) op bijlage 1A in cluster OM05BABP. Begin 2011 is een eerdere aanvraag van denosumab (Prolia®) toetsing uitgevoerd voor de 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.
- De tekst van deze beoordeling volgt die van denosumab (Prolia®) uit 2010 in CFH-rapport 10/24.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Denosumab is geregistreerd voor:

- osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (Prolia®),
- de behandeling van botverlies bij mannen met prostaatkanker die worden behandeld met antihormonale therapie (Prolia®),
- preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren (Xgeva®).

Parenteraal 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 (Brondonat®),
- de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen (Brondonat®)

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

Idem CFH-rapport 10/24. 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

Idem CFH-rapport 10/24. Zowel denosumab als de parenterale bisfosfonaten zijn bestemd voor toepassing bij volwassenen.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van denosumab bij osteoporose; zie CFH-rapport 10/24 Denosumab (Prolia®).

Het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van denosumab (Xgeva®) bij botmetastasen, ter preventie van botcomplicaties, dat is toegevoegd als bijlage, heeft in dit verband een ondergeschikt status.

Idem CFH-rapport 10/24: '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 inname), 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 (Xgeva®) is onderling vervangbaar met de parenteraal toegediende bisfosfonaten ibandroninezuur en zoledroninezuur.

2.a.5. Standaarddosering

De standaarddosering van denosumab blijft vastgesteld op 0,33 mg. Deze is geënt op de DDD die valt binnen de doseringsrange van de hoofdindicatie osteoporose (injectie van 60 mg elke 6 maanden).

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Denosumab 70 mg/ml (Xgeva®) kan worden geplaatst op bijlage 1A in cluster 0M05BABP, waarin opgenomen de parenteraal toegediende bisfosfonaten ibandroninezuur (Bonviva®) en zoledroninezuur (Aclasta®, Zometa®) en denosumab injectievloeistof 60 mg/ml (Prolia®).

2.a.7. Literatuur

- CFH-rapport 10/24. Denosumab (Prolia®) vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 januari 2011.

3. Conclusie

Denosumab (Xgeva®) kan worden opgenomen op bijlage 1A in cluster 0M05BAP, met een standaarddosering van 0,33 mg.

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 (XGEVA®) bij de indicatie 'preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren'

Injectievloeistof. Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

Geregistreerde indicatie. "Preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren."

Dosering. 120 mg s.c./ 4 weken in dij, buik of bovenarm.

Werkingsmechanisme. Specifieke binding van het humane monoklonale antilichaam denosumab aan de 'receptor activator of nuclear factor κ -B' (RANK) Ligand (RANKL) voorkomt activatie van de RANK-receptor op osteoclast-voorlopercellen en osteoclasten. Door remming van door tumor veroorzaakte botresorptie wordt de progressie van de botafwijkingen vertraagd.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij gemetastaseerd borst- en prostaatkanker was denosumab statistisch significant superieur ten opzichte van zoledroninezuur in het uitstellen van een eerste botcomplicatie. Bij patiënten met botmetastasen van andere solide tumoren was denosumab statistisch niet inferieur ten opzichte van zoledroninezuur in het uitstellen van een eerste botcomplicatie. De klinische betekenis van deze uitkomstmaat is voor deze patiënten echter beperkt. De studieuitval in de 3 onderzoeken was erg hoog (ongeveer 70%), zoals gebruikelijk in onderzoeken bij patiënten met metastasen. Beide middelen waren in alle 3 onderzoeken vergelijkbaar op ziekteprogressie en totale overleving. Er waren geen consistente verschillen in kwaliteit van leven en pijnparameters.

Ongunstige effecten. In de 3 direct vergelijkende fase III-onderzoeken bij patiënten met botmetastasen, was de bijwerkingenfrequentie, de ernst en de aard van de bijwerkingen van denosumab vergelijkbaar met die van zoledroninezuur evenals de mate waarin het werd verdragen. Bij denosumab trad hypocalciëmie vaker op dan bij zoledroninezuur en bij zoledroninezuur vaker infusiereacties. Er is nog onvoldoende duidelijkheid over mogelijk nadelige effecten van denosumab op de lange termijn. Osteonecrose van de kaak en huidinfecties kwamen numeriek wel iets vaker voor bij denosumab ten opzichte van zoledroninezuur, maar er waren geen statistisch significante verschillen in frequentie. Bij orale bisfosfonaten staan maagdarmlachten op de voorgrond (mn bij onjuiste inname), bij de intraveneuze bisfosfonaten de infusiegerelateerde bijwerkingen.

Ervaring. De ervaring met denosumab is geringer dan met bisfosfonaten.

Toepasbaarheid. Evenals bisfosfonaten mag denosumab niet worden toegepast bij patiënten met hypocalciëmie. In tegenstelling tot bisfosfonaten kan denosumab wel worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 35 ml/min); wel is dan monitoring op hypocalciëmie aangewezen. Bij gebruik van bisfosfonaten is na elke dosis monitoring van de creatinineklaring aangewezen; bij een creatinineklaring < 60 ml/min is dosisaanpassing nodig. Voor het overige zijn er geen relevante verschillen in toepasbaarheid tussen denosumab en de bisfosfonaten.

Gebruiksgemak. Denosumab heeft het voordeel van een subcutane injectie ten opzichte van de parenterale bisfosfonaten die als i.v. infusie worden toegediend (zoledroninezuur in > 15 min en pamedroninezuur in 2-4 uur).

Eindconclusie. Bij de behandeling van botmetastasen van solide tumoren heeft s.c. denosumab een gelijke therapeutische waarde als i.v zoledroninezuur.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. De secretie van cytokinen en hormonen (onder meer het parathormoon gerelateerde peptide [PTHrP]) door tumorcellen in het bot leidt tot een verhoogde osteoclastische activiteit. De verhoogde osteoclastische activiteit veroorzaakt toegenomen botresorptie en het ontstaan van botlaesies. Door de vrijzetting van botgebonden cytokinen en groeifactoren uit de botmatrix wordt de groei van tumorcellen verder gestimuleerd en ontstaat een vicieuze cirkel van botafbraak. Deze cirkelgang leidt uiteindelijk tot het stijgen van de serumcalciumwaarde boven de 2,7 mmol/l. Door de toegenomen renale resorptie van calcium en de voortgaande activiteit van tumorcellen en osteoclasten kan het proces zichzelf versterken en kan een levensbedreigende situatie ontstaan.

De meeste (80%) botmetastasen bevinden zich in de goed doorbloede gedeelten van het axiale skelet (inclusief bekken), de ribben en het proximale femur. Lokalisatie distaal van de elleboog en knie is zeldzaam.

Traditioneel deelt men botmetastasen in in osteolytisch en osteoblastisch, maar in het algemeen mag worden aangenomen dat alle botmetastasen een bepaald aandeel van beide eigenschappen bezitten. Puur osteolytische laesies zijn risicovoller voor een pathologische fractuur, terwijl overwegend osteoblastisch laesies minder risicovol zijn.

Symptomen. Botmetastasen veroorzaken onder meer botpijn, afname van de mobiliteit, fracturen, hypercalciëmie, beknelling van zenuwen en beenmerginfiltratie (pancytopenie). In ongeveer twee derde van de patiënten bestaan de klinische symptomen uit (ernstige) botpijn en daarmee samenhangende verminderde mobiliteit.

Prevalentie/incidentie. Botmetastasen zijn de meest voorkomende vorm van kwaadaardige tumoren in het skelet. De incidentie en prevalentie van botmetastasen zijn in het afgelopen decennium toegenomen door de steeds effectievere behandeling van gemetastaseerde primaire tumoren. Bij 70% van de patiënten met botmetastasen zijn deze secundair aan een mamma-, long-, prostaat-, schildklier- of niercelcarcinoom. Geschat wordt dat gemiddeld tweederde van alle terminale kankerpatiënten botmetastasen heeft.

De fabrikant maakt voor het indicatiegebied van denosumab in Nederland de volgende inschatting: Volgens de Nederlandse Kanker Registratie waren er in 2009 4.485 patiënten met botmetastasen. Rekening houdend met een toename van 3%/jaar en een gemiddelde overlevingsduur van 1,27 jaar komt men voor 2011 uit op 6.000 patiënten.

Ernst Botmetastasen beïnvloeden de kwaliteit van leven, en hebben een negatieve invloed op de overall survival. 50% van de patiënten met botmetastasen overlijdt binnen zes maanden na het stellen van de diagnose. Bekende negatief voorspellende factoren zijn het reeds hebben van een pathologische fractuur, multipele botmetastasen, viscerale metastasen, een Hb < 7 mmol/l, een snelgroeiend carcinoom en verslechterend algemeen functioneren.

5-10% van de patiënten met een botmetastase krijgt uiteindelijk te maken met een dreigende of bestaande pathologische fractuur. Mannen lijken meer aangedaan dan vrouwen (58 vs. 42%) en er bestaat een piekincidentie tussen het 40ste en 80ste levensjaar met een gemiddelde van 58 jaar.

Behandeling. Volgens de VIKC **richtlijn Botmetastasen, 2010** bestaat de behandeling van de patiënten met een botmetastase in het algemeen uit:

- radiotherapie en pijnstilling (paracetamol, NSAID, opiaten).
- bisfosfonaten

Na pathologische fractuur of ter preventie van een dreigende fractuur:

- chirurgische stabilisatie (bij voorkeur met een minimale chirurgische toegang, met zo mogelijk fixatie van het gehele bot).

Behalve als pijnstilling wordt **radiotherapie** ook toegepast ter preventie van fracturen en ruggenmergcompressie. Vooral botmetastasen van een mamma- en schildkliercarcinoom en ook het plasmocytoom en lymfoom reageren goed op radiotherapie. Bij een long- of prostaatacarcinoom is de reactie op radiotherapie geringer. Voor een botmetastase van een niercelcarcinoom is deze reactie minder goed voorspelbaar. **Bisfosfonaten** spelen een belangrijke rol in de behandeling van botmetastasen. Bisfosfonaten hebben een remmend effect op de door de tumor gestimuleerde osteoclasten en lijken progressie van de botmetastase en daarmee het fractuurrisico te verminderen. Ook lijkt het serumcalcium af te nemen. Dit is vooral aangetoond voor mammacarcinoom en multiple myeloom patiënten. Een direct effect op de tumoractiviteit in de weke delen en de overleving is niet aangetoond. De richtlijn geeft niet aan wanneer bisfosfonaten het beste kunnen worden ingezet. In de richtlijn worden verder als toekomstige nieuwe medicamenteuze behandelingen van botmetastasen en de preventie van pathologische fracturen genoemd: RANKL en osteoprotegerin (OPG).

Het doel van **chirurgische stabilisatie** van een pathologische fractuur is directe en volledige belastbaarheid, omdat de botgenezing beperkt en vertraagd verloopt. De gemiddelde botgenezing na 6 maanden wordt geschat op 0% voor longcarcinoom, 37% voor mammacarcinoom, 44 % voor niercelcarcinoom en 67% voor het myeloom. Dit geldt voor iedere skeletlokalisatie. Een belangrijke factor in de keuze van chirurgische behandeling is de verwachte overleving van de patiënt en daarmee van de tijd dat de osteosynthese of andere chirurgische behandeling moet overleven. Bij een zeer korte levensverwachting: meestal een minimaal invasieve (bijvoorbeeld cement injectie of minimale intramedullaire fixatie) behandeling. Bij een langere levensverwachting: een meer agressieve benadering (bijvoorbeeld resectie van de tumor met reconstructie middels prothesiologie).

In de **VIKC richtlijn Mammacarcinoom** (2008; idem in het concept van 2011) wordt bij botmetastaserende behandeling met bisfosfonaten geadviseerd, zowel in combinatie met hormonale- als met chemotherapie. Behandeling met intraveneuze bisfosfonaten:

- vermindert het optreden van deze complicaties met ongeveer een derde;
- verlengt het interval tot de volgende complicatie met een aantal maanden;
- verbetert de kwaliteit van leven en verlengt de progressievrije periode van het mammacarcinoom.

Studies die de effectiviteit van orale met intraveneuze bisfosfonaten hebben vergeleken, ontbreken. De richtlijn adviseert te starten zodra botdestructie is aangetoond en met de behandeling door te gaan tot de conditie van de patiënten substantieel achteruit gaat. De richtlijn geeft aan dat het nog onduidelijk is op welk moment men het beste met de behandeling kan starten, wat de optimale dosis is, het optimale dosisinterval en de optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten.

In de **Amerikaanse ASCO richtlijn, update van 2011** over middelen die de botstofwisseling beïnvloeden (BMA's='bone-modifying agents') bij gemetastaseerde borstkanker, heeft denosum een plaats gekregen op eenzelfde hoogte als de i.v. bisfosfonaten zoledroninezuur en pamidroninezuur. Men geeft geen voorkeur aan het ene middel boven de ander. Men beveelt deze 3 BMA's aan bij gemetastaseerd borstkanker met bewijs van botverlies. Vanaf het ontstaan van botkankerpijn is pijnmanagement aangewezen en dient men te starten met een van de 2 BMA's. Volgens de **CBO richtlijn prostaatcarcinoom, 2007**: 'Bij HRCPC kunnen intraveneus toegediende stikstofbevattende bisfosfonaten ingezet worden bij botpijn ten gevolge van metastasen in het skelet.' (Pamidroninezuur en zoledroninezuur zijn stikstofbevattend, clodroninezuur niet.)

In de **HOVON richtlijn behandeling plasmacelaandoeningen, 2010** adviseert voor de behandeling van multipel myeloom: 'Alle patiënten dienen ondersteunende therapie met bisfosfonaten te ontvangen, bij voorkeur intraveneus pamidronaat of zoledronaat met een maximale duur van 2 jaar. Bij recidief myeloom wordt aanbevolen deze behandeling te hervatten in een frequentie van eenmaal per 3 maanden. Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie en met tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op osteonecrose van de kaak. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt.'

Het huidige CFH-advies voor zoledroninezuur: 'Bij de preventie van door botmetastaserende veroorzaakte problemen zijn bisfosfonaten het meest effectief bij patiënten met borstkanker en multipel myeloom. Bij de meeste andere skeletmetastaserende vormen van kanker zijn deze middelen veel minder effectief gebleken. Voor een ondersteunende behandeling met bisfosfonaten komen als eerste de oraal te gebruiken geneesmiddelen in aanmerking. De verschillen tussen de parenteraal te gebruiken bisfosfonaten hebben voornamelijk betrekking op het gebruiksgemak. Gezien de kosten van de behandeling gaat de voorkeur uit naar pamidroninezuur.'

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor de preventie van botcomplicaties ('skeletal-related events' (SRE's)) bij botmetastasen wordt in Nederland gebruik gemaakt van zowel parenteraal als per os toegediende bisfosfonaten. In Nederland worden gebruikt:

- zoledroninezuur (i.v. infusie in > 15 min: 4 mg / 3-4 weken; bij gestoorde nierfunctie: creatinineklaring 30-39 ml/min: 3 mg / 3-4 weken; bij 40-49 ml/min: 3,3 mg ; bij 50-60 ml/min: 3,5 mg.
- pamidroninezuur (MM: 90 mg IV, 1x per 4 weken als infuus [500 ml] in 4 uur; borstkanker: 90 mg IV, 1x per 3-4 weken als infuus [250 ml] in 2 uur; intramurale dagbehandeling).

- oraal clodroninezuur (Bonfos® capsules 400 mg, tablet 800 mg: borstkanker en MM: 1600 mg per dag in 1 dosis, max. 3200 mg per dag in 2 doses; Ostac® tabletten 520 mg: MM: 1040 mg per dag in 1-2 doses, max. 2080 mg per dag.)

[Niet meer in de handel vg taxe: ibandroninezuur (borstkanker: 6 mg IV, 1x per 3-4 weken als infuus [500 ml] in 1 uur.)]

Voor de preventie van botcomplicaties bij botmetastasen is denosumab in eerste instantie vergeleken met parenteraal bisfosfonaat.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 10 november 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: (("denosumab"[Supplementary Concept] OR "denosumab"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]).

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

| 1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref] | onderzoeks-opzet (level of evidence) | patiënten aantal | kenmerken | interventie en controle | follow-upduur* (mnden) | belangrijkste uitkomstmaten | Kans op bias |
|---|--------------------------------------|---------------------|---|------------------------------|------------------------|---|--|
| Fizazi, 2011 ² Studie 103 | RCT (A) 322 centra | 1.901 | botmetastasen bij hormoon-resistente prostaatkanker | denosumab zoledroninezuur | 41 | analyse non-inferioriteit op tijd tot 1 ^e botcomplicatie ^a in de studie | Hoge studie uitval. 342 centra uit 39 landen |
| Stopeck, 2010 ³ Studie 136 | RCT (A) | 2.046 | botmetastasen bij borstkanker | denosumab zoledroninezuur | 34 | analyse non-inferioriteit op tijd tot 1 ^e botcomplicatie ^a in de studie | Hoge studie uitval. 322 centra |
| Henry, 2011 ⁴ Studie 244 ⁵ | RCT (A) | 1.776 | botmetastasen bij solide tumoren (geen borst, prostaat) en multipel myeloom | denosumab zoledroninezuur | 34 | analyse non-inferioriteit op tijd tot 1 ^e botcomplicatie ^a in de studie | Hoge studie uitval. |

de inclusiecriteria waren: o.a. patiënten met ≥ 1 eerdere botcomplicatie, een ECOG 'performance status' van 0, 1, of 2 en een creatinine klaring van tenminste 30 ml/min.

* was afhankelijk van de tijd tot het optreden van de eerste botcomplicatie.

^a botcomplicatie=SRE= pathologische fractuur, bestraling van het bot, botchirurgie of ruggenmergcompressie.

Tabel 1b. Patiëntkenmerken klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

| | Leeftijd gemidd (jaar) | % man | Type tumor | Eerdere SRE(%) | Eerder gebruik van bisfosfonaten | ECOG** bij begin studie (stadium: %) | Tijd tussen eerste botmetastase en randomisatie (gem. maanden) |
|-----------------------------|------------------------|-------|------------|----------------|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Fizazi, 2010 Studie 103 | 71 | 100 | prostaat | 24 | nee | 0: 42 1: 49 2: 7 3: 0 | 12-13 |
| Stopeck, 2010 Studie 136 | 57 | 1 | borst | 37 | ja (4%) | 0: 48 1: 44 2: 7 3: 0 | 6 |
| Henry, 2011 | 60 | 65 | NSCLC 40% | | nee | 0: 27 | 4-5 |

| | | |
|---|------------------------------|------------------------|
| Studie 244 | MM 10% nier 9% SCLC 6% | 1: 56 2: 16 3: 0 |
| NSCLC: niet-kleincellig longtumor MM: multiple myeloom SCLC: kleincellig longtumor - niet weergegeven in studie * eerder gebruik van bisfosfonaten was wel uitgesloten ** De ECOG score (=WHO- of Zubrod-score) is van 0 -5, waarbij 0 perfecte gezondheid betekent en 5 dood. | | |

Tabel 2. Klinische studies bij patiënten met botmetastasen die niet zijn betrokken in de beoordeling

| <i>1^e auteur en jaar van publicatie</i> | <i>reden van verwerpen*</i> |
|--|--|
| Body, 2010 ⁶ | Fase II studie met verschillende doseringen denosumab |
| Fizazi, 2009a ⁷ | Fase II studie met 180 mg denosumab per 4 weken of per 12 weken vs. voortzetten van iv bisfosfonaat. |
| Fizazi, 2009b ⁸ | Fase II studie met 180 mg denosumab per 4 weken of per 12 weken na gebruik van i.v. bisfosfonaat, vs. voortzetten van iv bisfosfonaat bij patiënten met een verhoogd urinair N-telopeptide (uNTx)-gehalte. |
| Lipton, 2007 ⁹ Lipton, 2008 ¹⁰ | Fase II studie bij bisfosfonaat-naïeve patiënten; 5 voor dosering geblindeerde denosumab-cohorten vs 1 open label i.v. bisfosfonaat-cohort |
| Body, 2006 ¹¹ | Kleine RCT waarin effect op N-telopeptide (NTx)-niveau van een eenmalige dosis denosumab (0,1, 0,3, 1 of 3 mg/kg s.c. en palmidronaat 90 mg i.v. wordt vergeleken bij MM en gemetastaseerde borstkanker |
| *gemeenschappelijke reden voor alle in deze tabel genoemde studies is dat er voor de preventie van SRE 3 direct vergelijkende fase III studies zijn uitgevoerd waarin denosumab wordt vergeleken met de nu gebruikelijke behandeling en de uitkomst van deze studies niet in tegenspraak zijn met die van de direct vergelijkende studies. | |

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

| <i>titel</i> | <i>uitgevende instantie</i> |
|--|--|
| EPAR XGEVA ¹² | EMA, Londen |
| SPC XGEVA ¹³ | EMA, Londen |
| VIKC richtlijn Botmetastasen, 2010 ¹⁴ | Vereniging Integrale Kanker Centra (VIKC). |
| NABON richtlijn Mammacarcinoom (2008; idem in concept 2011) ¹⁵ | Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). |
| CBO richtlijn prostaatcarcinoom, 2007 | Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht |
| Amerikaanse ASCO richtlijn over de rol van bone-modifying agents in gemetastaseerd borstkanker ¹⁶ . | American Society of Clinical Oncology (ASCO) |
| HOVON richtlijn behandeling plasmacelaandoeningen, 2010 ¹⁷ | stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). |

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten EMA richtlijnen voor uitkomstmaten ter preventie van botcomplicaties bij botmetastasen ontbreken. Bij eerdere beoordeling voor deze indicatie is door de CFH (CFH rapport 06/13)¹⁸ gesteld dat “De effectiviteit bij de preventie van SRE’s wordt beoordeeld op de afname of het uitstel van skeletcomplicaties (SRE) door botmetastasen en op een afname van de mortaliteit.” Net als in de studies waarop zoledroninezuur is geregistreerd was het primaire eindpunt in de registratiestudies van denosumab de tijd tot een eerste botcomplicatie (SRE). Een botcomplicatie is in de denosumabstudies gedefinieerd als een of meer van onderstaan lokale irreversibele gebeurtenissen:

- pathologische fractuur,
- bestraling van het bot,
- botchirurgie of
- ruggenmergcompressie.

Hoewel hypercalciëmie wel wordt veroorzaakt door de bottumor was het in de denosumabstudies geen onderdeel van de definitie van botcomplicaties; in de registratiestudies met zoledroninezuur was hypercalciëmie wel een onderdeel van deze uitkomstmaat.

Verdere niet- primaire uitkomstmaten zijn:

- de Brief Pain inventory Short Form (BPI-SF). Een gevalideerd instrument voor pijnevaluatie bij kanker, waarmee de pijnintensiteit (op een 11-punts schaal; ≤ 4 is geen tot milde pijn; >4 is matige tot ernstige pijn) en de gevolgen voor het functioneren (op een 11-punts schaal) worden gemeten. Een toename van tenminste 2 punten op de BPI-SF bij een uitgangsscore van ten hoogste 8, wordt wel beschouwd als een klinisch relevant verschil (MID =minimal important difference)¹⁹. Pijn wordt behalve aan de hand van patiëntenscores doorgaans geëvalueerd aan het gebruik van analgetica.
- De kwaliteit van leven uitkomstmaten FACT-G(Functional Assessment of Cancer therapie-General) en EuroQol 5 dimensie (EQ-5D) index score.

Tabel 4. Gunstige effecten van denosumab en zoledroninezuur, in fase III gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met botmetastasen bij resp. prostaat- en borstkanker [EPAR]

| | <i>studie 103; Fizazi, 2011; SPC</i> | | | <i>studie 136; Stopeck, 2010; SPC</i> | | |
|--|--------------------------------------|---|----------|---------------------------------------|---|----------|
| | <i>denosumab 120mg/4wk (n = 950)</i> | <i>zoledroninezuur, 4 mg/ 4wk (n = 951)</i> | <i>p</i> | <i>denosumab 120mg/4wk (n = 1026)</i> | <i>Zoledroninezuur 4 mg/4 wk (n = 1020)</i> | <i>p</i> |
| primaire uitkomstmaat | | | | | | |
| analyse non-inferioriteit* HR (95% BI) op tijd tot 1 ^e SRE =botcomplicatie in de studie | 0,82 (0,71-0,95) | | 0,0002 | 0,82 (0,71-0,95) | | <0,0001 |
| mediane tijd tot 1 ^e botcomplicatie (SRE) in de studie (maanden) | 20,7 | 17,1 | | - (niet bereikt) | 26,4 | |
| secundaire uitkomstmaten | | | | | | |
| analyse superioriteit op tijd tot 1 ^e botcomplicatie in de studie | | | 0,0085 | | | 0,01 |
| analyse superioriteit HR (95% BI) op tijd tot eerste en volgende SRE in de studie (multi-eventanalyse) | 0,82 (0,71-0,94) | | 0,0085 | 0,77 (0,66-0,89) | | <0,0012 |
| belangrijke componenten in eindpunten | | | | | | |
| gemiddeld aantal SRE/patiënt | 0,52 | 0,61 | 0,0085 | 0,46 | 0,60 | 0,0012 |
| SRE/jaar | 0,79 | 0,83 | - | 0,45 | 0,58 | - |
| % patiënten met een 1 ^e | 36 | 41 | | 31 | 37 | |

| botcomplicatie in de studie | | | | | | |
|--|------|------|------------|--------------------------|-----|------------|
| <i>Patiënt gerelateerde uitkomsten</i> | | | | | | |
| Tijd tot verergering van pijn, mediaan (dagen) | 145 | 142 | ns 0,6 | 259 | 226 | ns 0,08 |
| mediaane Totale overleving (mnd) | 19,4 | 19,8 | ns 0,65 | - HR 0,95 (0,81-1,11) | - | ns 0,49 |
| Mediaan zonder ziekteprogressie (mnd) | 8,4 | 8,4 | ns 0,3 | - HR 1,0(0,89-1,11) | - | ns 0,93 |

- geen gegevens. ns=niet significant

botcomplicatie=SRE= pathologische fractuur, bestraling van het bot, botchirurgie of ruggenmergcompressie.

* non-inferioriteit was erop gericht dat denosumab > 50% van het effect van zoledroninezuur behaald.

p in vergelijking met controlearm (zoledroninezuur).

'verslechtering in pijn' is ≥ 2 punten toename op de 'slechtste pijn' score. De 'slechtste pijn' score is > 4 punten op de BPI-SF.

Tabel 5. Gunstige effecten van denosumab en zoledroninezuur, in fase III gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met botmetastasen bij diverse tumoren (uitgezonderd borst- en prostaatcancer) [studie 244; Henry, 2011; EPAR] en in de 3 gecombineerde [studies 103; 136; 244]

| | studie 244; Henry, 2011; SPC | | | Gecombineerde studies 103; 136; 244 (SPC; EPAR)* | | |
|--|-------------------------------------|---|-------------|--|--|---------|
| | denosumab 120mg/4wk (n = 886) | zoledroni nezr 4 mg/4 wk (n = 890) | p | denosumab 120mg/4wk (n = 2862) | zoledro- ninezr 4 mg/4 wk (n = 2861) | p |
| <i>primaire uitkomstmaat</i> | | | | | | |
| analyse non-inferioriteit HR (95% BI) op tijd tot 1 ^e botcomplicatie in de studie | 0,84 (0,71-0,98) | | 0,0007 | 0,83 (0,76-0,90) | | <0,0001 |
| mediaane tijd tot 1 ^e botcomplicatie (SRE) in de studie (maanden) | 20,6 | 16,3 | | 27,6 | 19,4 | |
| <i>secundaire uitkomstmaten</i> | | | | | | |
| analyse superioriteit op tijd tot 1 ^e botcomplicatie in de studie | | | n.s 0,06 | | | <0,0001 |
| tijd tot eerste en volgende SRE in de studie (multi-eventanalyse) | 0,90 (0,77-1,04) | | n.s 0,15 | 0,82 (0,75-0,89) | | <0,0001 |
| <i>belangrijke componenten in eindpunten</i> | | | | | | |
| gemiddeld aantal SRE/patiënt SRE/jaar | 0,44 0,86 | 0,49 1,04 | | 0,48 0,69 | 0,57 0,81 | - |
| % patiënten met een 1 ^e botcomplicatie in de studie | 31 | 36 | ns | 33 | 38 | |
| <i>Patiënt gerelateerde uitkomsten</i> | | | | | | |
| Tijd tot verergering van pijn, mediaan (dagen) | 169 | 143 | 0,0233 | - | - | |
| mediaane Totale overleving (mnd) | - HR 0,95 (0,83-1,08) | | ns 0,43 | - | - | |
| Mediaan zonder ziekteprogressie (mnd) | - HR 1,0(0,89-1,12) | | ns 1,0 | - | - | |

- geen gegevens. ns=niet significant

* De fabrikant wijst in zijn commentaar op 2 niet gepubliceerde studierapporten^{20 21} met een integrale analyse van de drie fase 3 studies met uitsluiting van de subgroep van multiple myeloom patiënten. In dit rapport zijn voor de gecombineerde gegevens de waarden uit de SPC en EPAR gebruikt, waarin de multiple myeloom patiënten zijn meegenomen.

botcomplicatie=SRE= pathologische fractuur, bestraling van het bot, botchirurgie of ruggenmergcompressie.

p in vergelijking met controlearm (zoledroninezuur)

Evidentie. De werkzaamheid van denosumab 120 s.c. /4 weken is in 3 fase III RCT's, (gerandomiseerde, dubbelblinde actief gecontroleerde onderzoeken) bij voor i.v. bisfosfonaat naïeve patiënten met gevorderde maligniteiten) direct vergeleken ten opzichte van i.v zoledroninezuur 4 mg/4 weken (gedurende tenminste 15 min; dosis aangepast aan verminderde nierfunctie) bij patiënten met botmetastasen; zie tabel 4 en 5. Verder is in tabel 5 een geïntegreerde analyse van de 3 registratiestudies opgenomen. De 3 onderzoeken betroffen patiënten met castratieresistente prostaatkanker (onderzoek 103), borstkanker (onderzoek 136), en andere solide tumoren of multipel myeloom (onderzoek 244). Alle studies includeerden patiënten met ≥ 1 botmetastase, een ECOG 'performance status' van 0, 1, of 2 en een creatinine klaring van tenminste 30 ml/min (Stopeck, 2010), tenminste 50 mg/l/sec (bij Fizazi, 2011)). De ECOG score loopt van 0 -5, waarbij 0 perfecte gezondheid aangeeft en 5 dood. (Eerder) gebruik van bisfosfonaten was uitgesloten. Andere medicatie (cytostatica) en beenmergtransplantatie was toegestaan. Gebruik van calciumsupplementen (tenminste 500 mg Ca) en tenminste 400 IU vit D was aanbevolen tenzij er sprake was van hypercalciëmie. Exclusies waren: o.a. een kortere levensverwachting dan 6 maanden, patiënten met een voorgeschiedenis van ONJ of osteomyelitis van de kaak, een actieve gebits- of kaakaandoening met noodzaak van mondchirurgie, geen genezing na tandheelkundige behandeling/mondchirurgie of een geplande invasieve tandheelkundige ingreep, creatinineklaring < 30 ml/sec.

De studieduur was afhankelijk van de tijd tot het optreden van de eerste botcomplicatie. De patiënten bleven in de primair geblindeerde fase tot het optreden van een eerst botcomplicatie; en vervolgens tot het afronden van de effectiviteit en veiligheidsanalyse in een 'extended' geblindeerde fase. Daarna kwamen alleen de patiënten uit de 2 studies, waarin denosumab superieur was (102 en 136) aan zoledroninezuur, terecht in een open label vervolgfase gedurende 2 jaar of langer. In studie 244 was er geen open label extensiefase, omdat daar geen superioriteit van denosumab naar voren kwam. Voor het meten van een volgende botcomplicatie is een periode van 21 dagen tussen de complicaties aangehouden. Een botcomplicatie binnen 21 dagen van een eerdere complicatie werd tot deze eerdere complicatie gerekend. De primaire en secundaire eindpunten beoordeelden de tijd tot het optreden van een of meer botcomplicaties (SRE's). Verder werden in de studies vervolgd: de tijd tot eerste botbestraling, de tijd tot eerste SRE of hypercalciëmie, en patiënt gerelateerde uitkomstmaten als pijn, analgeticagebruik, (health related) kwaliteit van leven, de ziekteprogressie (in bot en overall) en de overall survival.

Resultaten: Denosumab verminderde statistisch significant de mediane tijd tot het optreden van een SRE en de ontwikkeling van meerdere SRE's (eerste en daaropvolgende) bij patiënten met botmetastasen van borst- en prostaatkanker en van solide tumoren vergeleken met zoledroninezuur (zie tabel 4 en 5). Bij gemetastaseerde borst- (Stopeck, 2010) en prostaatkanker (Fizazi, 2010) was denosumab superieur ten opzichte van zoledroninezuur in het uitstellen van een eerste botcomplicatie. De mediane tijd tot het bereiken van een eerste botcomplicatie was bij gemetastaseerde prostaatkanker en solide tumoren resp. 3 en 4 maanden langer voor denosumab vergeleken met zoledroninezuur (EPAR, p 72). Bij borstkanker was het verschil langer, maar kon het in de primaire analyse niet worden bepaald, omdat de mediaan in de denosumab groep niet was bereikt ten tijde van sluiten van de studie. Denosumab verminderde het risico van het optreden van een eerste SRE vergeleken met zoledroninezuur alleen statistisch significant in de studies bij patiënten met botmetastasen van borst- en prostaatkanker en niet in de studie bij patiënten met andere tumoren (p. 72-3 van EPAR). Resultaten op de andere eindpunten:

- Op het item pijn kwamen geen consistente relevante verschillen tussen denosumab en zoledroninezuur naar voren. In analgeticumgebruik waren geen statistisch significante verschillen tussen denosumab en zoledroninezuur. Op de tijd tot 'verslechtering in pijn' waren er in 2 van de 2 studies geen statistisch significante verschillen tussen denosumab en zoledroninezuur. De tijd tot verbetering van pijn was in alle 3 studies voor denosumab en zoledroninezuur vergelijkbaar. 'Verslechtering in pijn' is ≥ 2 punten toename op de 'slechtste pijn' score. De 'slechtste pijn' score is > 4 punten op de BPI-SF. 'Verbetering in pijn' is ≥ 2 punten afname op de 'slechtste pijn' score.
- (health related) kwaliteit van leven. Gemeten op de FACT-G vragenlijst bij de betreffende studies aangevuld met vragen over borstkanker en prostaatkanker was er in 2 (136 en 244) van de 3 studies een betekenisvolle verbetering gemeten in het voordeel van denosumab. Op de EQ-5D werden tussen denosumab en zoledroninezuur geen betekenisvolle verschillen gemeten.
- Op ziekteprogressie en totale overleving waren in alle 3 onderzoeken beide middelen vergelijkbaar. Alleen was er in de studie van Henry, 2011 in een subpopulatie van patiënten met multiple myeloma in de denosumab-arm een statistisch significante, kortere totale overleving ten opzichte van zoledroninezuur. Voor de subgroep met niet-kleincellig

longcarcinoom was de overleving in de denosumab-arm daarentegen langer. De fabrikant heeft hiervoor ter verklaring diverse confounders aangewezen, die in de EPAR worden weergegeven: In de zoledroninezuur -arm hadden meer patiënten met niet-kleincellig longkanker een ECOG score van 2, vergeleken met denosumab (15,7% denosumab, 19,7% ZOL). Bij de patiënten met MM waren in de zoledroninezuur arm meer patiënten met een lagere ziektelast met stadium 1 tumoren, meer met een ECOG score van 0 en in deze arm kregen meer patiënten stamceltransplantatie. De EMA heeft denosumab niet geregistreerd voor multiple myeloom.

- In alle 3 studies gaf denosumab een statistisch significante grotere afname van markers voor botresorptie (uNTx/Cr, serum-CTx en BSAP) vergeleken met zoledroninezuur.

Extrapolatie. In de praktijk begint men met een ondersteunende behandeling met bisfosfonaten op het moment dat botmetastasen radiologisch zijn gediagnosticeerd. In de studies met denosumab is bij een deel behandeling pas ingezet nadat er zich een botcomplicatie (SRE) had voorgedaan; zie ook tabel 1b. In de studie van **Fizazi, 2011** bij prostaatkankerpatiënten is gemiddeld meer dan een jaar na het vaststellen van de eerste botmetastase gestart met de studiebehandelingen; bij 26% had zich toen al een eerste botcomplicatie voorgedaan. In de studie van **Stopeck, 2010** is behandeling eerder ingezet nl gemiddeld 6 maanden nadat de botmetastase was vastgesteld, toen bij 37% van de patiënten een eerste botcomplicatie was opgetreden. In de studie van **Henry, 2011** is gemiddeld 4-5 maanden na het vaststellen van de eerste botmetastase gestart met de studiebehandelingen; bij 50% had zich toen al een eerste botcomplicatie voorgedaan.

Denosumab 120 s.c. /4 weken is in de onderzoeken vergeleken met i.v zoledroninezuur 4 mg/4 weken. De geregistreerde zoledroninezuur dosering is 4 mg /3-4 weken.

Discussie

Denosumab was in 3 grote studies statistisch significant werkzamer in het uitstellen van een eerste botcomplicatie vergeleken met zoledroninezuur. In 2 studies was het verschil tussen denosumab en zoledroninezuur voldoende om ook statistische significantie voor de toets op superioriteit te bereiken.

Denosumab is bij de preventie van SRE's niet direct vergeleken met de standaardbehandeling pamidroninezuur en de orale bisfosfonaten. In eerdere beoordelingen (CFH rapport ibandroninezuur²², zoledroninezuur²³) is gesteld dat de werkzaamheid van intraveneus pamidroninezuur (90 mg) en zoledroninezuur (4 mg) bij de preventie van SRE's vergelijkbaar lijkt.

In een direct vergelijkend onderzoek tussen intraveneus pamidroninezuur en zoledroninezuur bij patiënten met borstkanker of multipel myeloom was er geen significant verschil in het risico van het ontwikkelen van een SRE (46% vs 44%), de mediane tijd tot het optreden van een eerste SRE (356 vs 376 dagen) en het aantal botcomplicaties (skeletgebeurtenissen) per jaar (1,39 vs 1,04).^{25 26}

De populatie met prostaatkanker in studie 103 van **Fizazi, 2011** was gemiddeld ouder dan in de andere 2 studies (71 vs 56 jaar) en deze populatie had meer osteolytische botlaesies. Soms zijn er in de actieve armen verschillen in patiëntenpopulaties. In studie 244 bevatte de zoledroninezuur arm meer slechte patiënten: meer patiënten met een ECOG-score van 2 vergeleken met denosumab (17,6 vs. 15,3%) en minder met een score van 0 en 1. Ook waren er in deze studie in de denosumab arm meer osteoblastische laesies (17% vs 14,6% bij zoledroninezuur) en waren er meer viscerale metastasen in de long (27% vergeleken met 18,2% in de zoledroninezuurarm). Ook in studie 103 waren er in de denosumab arm meer osteoblastische laesies (63,3% vs 56,5% bij zoledroninezuur). Het is onduidelijk of deze verschillen een invloed hebben gehad op de uitkomst.

Er is sprake van een hoge studieuitval van ongeveer 70%; zie tabel 6. Een dergelijk hoge studie uitval is gebruikelijk in oncologische studies bij patiënten met metastasen; gemiddeld 40% van de populatie heeft tijdens de studie een eerste event ervaren. Een deel van de uitvallers heeft dus wel aan de primaire analyse bijgedragen.

Tabel 6: Studie uitval in de registratiestudies (EPAR p.54)

| <i>de 3 registratiestudies</i> | <i>denosumab</i> | <i>zoledroninezuur</i> |
|---|------------------|------------------------|
| studieuitval op moment van eerste botcomplicatie (%)* | 69,4 | 70,4 |
| -door dood | 27,2 | 26,4 |
| - door ziekteprogressie | 12,8 | 11,9 |
| -patiënt trekt de toestemming met | 13,6 | 14,8 |

de studie in

* % dat was gestaakt met de studie op 'primary analysis cutoff date'. De meeste patiënten die met de medicatie stakten (70% met denosumab en 71% met zoledroninezuur), stopten ook met de studie. Volgens de EPAR is de hoge studie uitval gebruikelijk in oncologische studies bij patiënten met metastasen.

De CHMP heeft een Scientific Advisory Group (SAG) gevraagd naar de klinische relevantie van het gevonden effect. De SAG meende dat het uitstellen van de mediane tijd tot een eerste botcomplicatie met minimaal 3 maanden klinisch relevant is. Maar dat ook andere klinische eindpunten meegenomen moeten worden. Van belang is dat lange termijn uitkomsten (> mediaan 2 jaar) over werkzaamheid en veiligheid van denosumab ontbreken. Hierdoor kan de balans tussen schadelijke effecten enerzijds en een superieure overall werkzaamheid aan de andere kant van denosumab nog niet worden vastgesteld. Ook signaleerde de SAG een methodologisch probleem, omdat in de studie onduidelijk is hoe er bij de analyse van het primaire eindpunt is omgegaan met concurrerende risico's als OS en PFS (informatieve censoring inherent bij survival analyse).

Conclusie. Bij gemetastaseerd borst- en prostaatkanker was denosumab statistisch significant superieur ten opzichte van zoledroninezuur in het uitstellen van een eerste botcomplicatie. Bij patiënten met botmetastasen van andere solide tumoren was denosumab statistisch niet inferieur ten opzichte van zoledroninezuur in het uitstellen van een eerste botcomplicatie. De klinische betekenis van deze uitkomstmaat is voor deze patiënten echter beperkt²⁸. De studieuitval in de 3 onderzoeken was erg hoog (ongeveer 70%), zoals gebruikelijk in onderzoeken bij patiënten met metastasen. Beide middelen waren in alle 3 onderzoeken vergelijkbaar op ziekteprogressie en totale overleving. Er waren geen consistente verschillen in kwaliteit van leven en klinisch relevant geachte pijnparameters.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Bijwerkingen van denosumab en vergeleken behandelingen vs SPC's

| | <i>denosumab</i> | <i>Parenterale bisfosfonaten (zoledroninezuur)</i> | <i>Orale bisfosfonaten (clodroninezuur)</i> |
|----------------|---|---|--|
| meest frequent | Dyspneu Diarree Hyperhidrosis Hypocalciëmie Hypofosfatemie Tandextractie | Hypofosfatemie. Anemie Conjunctivitis. Infusiereacties (koorts, griepachtige verschijnselen) Hoofdpijn Maagdarmklachten | Maagdarmklachten. Hoofdpijn |
| | | Bot-, gewrichts-, en spierpijn Hypocalciëmie | |
| ernstig | Huidinfecties (cellulitis) | Atriumfibrillatie Ontstaan of verergering nierfunctiestoornis | Ontstekingen en bloedingen van slokdarm en maag ¹ |
| | Osteonecrose van de kaak | Osteonecrose van de kaak Atypische subtrochantere en femurschachtfractuur. Ernstige bot-, gewrichts- en spierpijn | |

¹ ontstekingen maagdarmkanaal: komen weinig voor wanneer inname-instructies worden gevolgd.

Evidentie. De veiligheid is beoordeeld bij 5.931 patiënten uit de 3 fase III studies met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken. Langetermijn ervaring met denosumab ontbreekt. In de 3 direct vergelijkende fase III-onderzoeken bij patiënten met botmetastasen, was de bijwerkingenfrequentie en de aard van de bijwerkingen bij denosumab vergelijkbaar met die van zoledroninezuur.

Alleen kwam in de denosumab arm hypocalciëmie vaker voor (bij 9,6%) vergeleken met zoledroninezuur (bij 5,0%). Ook in de afzonderlijke studies was dit het geval:

In de studie van **Fizazi, 2011** was er alleen een statistisch significant verschil in optreden van:

- hypocalciëmie : 13 % bij denosumab en 6% bij zoledroninezuur.
- CTCAE graad 3 of 4 bijwerkingen: 72 % bij denosumab en 66% bij zoledroninezuur

Osteonecrose van de kaak trad op bij 1,8 % in de denosumab-arm en 1,3 % in de zoledronine-arm (p=0,09).

In de eerste 3 behandelddagen traden acute fase (of infusie) reacties (koorts, spier-, botpijn, arthralgie) vaker op bij zoledroninezuur (18%) dan bij denosumab (8%).

Bijwerkingen die verband hielden met verminderde nierwerking kwamen bij beide ongeveer even vaak voor (16% vs 15% bij denosumab). 17% staakte het gebruik van denosumab vanwege bijwerkingen vergeleken met 15 % bij zoledroninezuur (verdraagbaarheid).

In de studie van **Stopeck, 2010** waren (ernstige) bijwerkingen eveneens ongeveer vergelijkbaar; acute fase reacties (27 vs. 10%) en bijwerkingen op de nier (9 vs. 5%) traden vaker op met zoledroninezuur; hypocalciëmie weer vaker met denosumab. Osteonecrose van de kaak trad op bij 2% in de denosumab-arm en 1,4% in de zoledronine-arm. 10% staakte het gebruik van denosumab vanwege bijwerkingen vergeleken met 12% bij zoledroninezuur (verdraagbaarheid).

In de studie van **Henry, 2011** waren bijwerkingen eveneens ongeveer vergelijkbaar; ernstige infecties traden op bij 15% in de denosumab-arm en 13% in de zoledronine-arm ($p=0,5$). Nieuwe primaire maligniteiten traden bij 0,6% in de denosumab-arm en 0,3% in de zoledronine-arm ($p=0,7$). Acute fase reacties (15 vs. 7%; $p<0,001$), anemie (33 vs 28%; $p=0,03$) en bijwerkingen op de nier (11 vs. 8%; $p=0,07$) traden vaker op met zoledroninezuur; hypocalciëmie weer vaker met denosumab (11 vs 6%). 10% staakte het gebruik van denosumab vanwege bijwerkingen vergeleken met 12 % bij zoledroninezuur ($p=0,2$) (verdraagbaarheid).

Ernstige bijwerkingen. Osteonecrose van de kaak (ONJ) kwam in de 3 fase III-onderzoeken in de denosumab-armen iets vaker voor (bij 1,8%) vergeleken met zoledroninezuur (bij 1,3%)²⁹. In de meeste gevallen ging het om (81% in beide behandelgroepen) patiënten met een voorgeschiedenis van tandextractie, slechte mondhygiëne en/of gebruik van een tandheelkundig hulpmiddel. Patiënten met bepaalde geïdentificeerde risicofactoren voor ONJ waren uitgesloten van deelname in de kernstudies.

Ook traden in deze 3 studies in de denosumab-armen iets vaker (0,9%) huidinfecties op die leidden tot ziekenhuisopname (overwegend cellulitis) dan in de groep die behandeld werd met zoledroninezuur (0,7%).

De richtlijn botmetastasen, 2010 noemt het gebruik van bisfosfonaten niet zonder bijwerkingen (koorts, flebitis, spierpijn, gewrichtspijn, osteonecrosis, hypocalciëmie en nierfunctiestoornissen). Men raadt routinematig gebruik van deze middelen zonder consultatie van een internist/oncoloog af.

Bijwerkingen orale bisfosfonaten

De bijwerkingen van de orale en parenterale bisfosfonaten komen grotendeels overeen. 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. 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%).

Discussie. De zorgen over de veiligheid van bisfosfonaten betreffen de nefrotoxiciteit, waardoor dosisaanpassing nodig is, het zeldzame risico op een subtrochantere heupfractuur en het risico op osteonecrose van de kaak. In de direct vergelijkende studies kwam denosumab op geen van deze items als consistent gunstiger naar voren. Tot nu toe is er bij denosumab in klinische studies geen nefrotoxiciteit naar voren gekomen. Ook in de direct vergelijkende studies met zoledroninezuur is geen verschil in nefrotoxiciteit opgetreden. Overigens waren er in de direct vergelijkende studies geen patiënten met nierfunctiestoornissen ingesloten.

Vanwege de beperkte ervaring met denosumab en het nieuwe werkingsmechanisme is extra voorzichtigheid geboden vanwege het risico op zeldzame bijwerkingen. Het RANKL-RANK heeft naast regulering van de osteoclastogenese overigens ook een rol in het immuun-, cardiovasculair, endocrien en zenuwstelselsysteem.

Conclusie. In de 3 direct vergelijkende fase III-onderzoeken bij patiënten met botmetastasen, was de bijwerkingenfrequentie, de ernst en de aard van de bijwerkingen van denosumab vergelijkbaar met die van zoledroninezuur evenals de mate waarin het werd verdragen. Bij denosumab trad hypocalciëmie vaker op dan bij zoledroninezuur en bij zoledroninezuur vaker infusiereacties. Er is nog onvoldoende duidelijkheid over mogelijk nadelige effecten van denosumab op de lange termijn. Osteonecrose van de kaak en huidinfecties kwamen numeriek wel iets vaker voor bij denosumab ten opzichte van zoledroninezuur, maar er waren geen statistisch significante verschillen in frequentie. Bij orale bisfosfonaten staan maagdarmklachten op de voorgrond (met name bij onjuiste inname), bij de intraveneuze bisfosfonaten de infusiegerelateerde bijwerkingen.

3c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met denosumab en vergeleken behandelingen*

| | 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 ¹ | | |
| <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 |

¹ Denosumab is november 2010 in de VS geregistreerd voor dezelfde indicatie: gemetastaseerde solide tumoren; ook in de VS is het niet geregistreerd voor multiple myeloma.
*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met denosumab is geringer dan met bisfosfonaten.

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid zijn vermeld.

Contra-indicaties:

- **denosumab**: hypocalciëmie.
- **zoledroninezuur**: hypocalciëmie.
- **clodroninezuur**: creatinineklaring < 10 ml/min. Enterocolitis.

Specifieke groepen:

- **zoledroninezuur**: gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 35 ml/min).

Interacties:

- **denosumab**: specifiek onderzoek naar interacties is niet uitgevoerd. Denosumab wordt als een natuurlijk immunoglobuline gemetaboliseerd.
- **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 beïnvloeden.
- **oraal clodroninezuur**: bij inname een interval van twee uur aanhouden met de inname van geneesmiddelen die veel kationen bevatten (calcium, ijzer, magnesium), omdat deze de opname kunnen verminderen. De serumconcentratie van estramustinefosfaat kan toenemen met maximaal 80%.

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).
- **bisfosfonaten**: niet toepassen tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Overig:

- **denosumab**: conform de 1B-tekst mag denosumab alleen worden toegediend onder verantwoordelijkheid van een professionele verzorger. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min die met denosumab worden behandeld is monitoring op hypocalciëmie aangewezen.
- **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. Bij gebruik van bisfosfonaten is na elke dosis monitoring van de creatinineklaring aangewezen. Bij een creatinineklaring > 60 ml/min is geen dosisaanpassing nodig.
- **denosumab/bisfosfonaat**: Suppletie van calcium en vitamine D is tijdens behandeling aangewezen. Voorafgaand aan de behandeling een aanwezige hypocalciëmie corrigeren 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. Ter vermindering van het risico op het ontstaan van osteonecrose van de kaak voorafgaand aan de

behandeling de toestand van het gebit controleren. Met name gelijktijdige risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, slechte mondhygiëne) voorafgaand aan behandeling preventieve tandheelkundige behandeling overwegen. Gedurende de behandeling dient men invasieve procedures te vermijden en een goede mondhygiëne in acht te nemen.

Discussie. In de studies bij botmetastasen waren patiënten met ernstig verminderde nierfunctie echter uitgesloten, waardoor er bij deze patiënten weinig ervaring is met denosumab.

Conclusie:

Evenals bisfosfonaten mag denosumab niet worden toegepast bij patiënten met hypocalciëmie. In tegenstelling tot bisfosfonaten kan denosumab wel worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 35 ml/min); wel is dan monitoring op hypocalciëmie aangewezen. Bij gebruik van bisfosfonaten is na elke dosis monitoring van de creatinineklaring aangewezen; bij een creatinineklaring < 60 ml/min is dosisaanpassing nodig. Voor het overige zijn er geen relevante verschillen in toepasbaarheid tussen denosumab en de bisfosfonaten.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van denosumab en vergeleken behandelingen

| | <i>Denosumab</i> | <i>Parenterale bisfosfonaten (zoledroninezuur)</i> | <i>Orale bisfosfonaten (wekelijks)</i> | <i>Relevant verschil</i> |
|-----------------------|------------------|--|--|--|
| toedieningswijze | s.c. | i.v. infusie in > 15 min (pamidroninezuur in 2- 4 uur) | oraal | Orale bisfosfonaten kunnen door de gebruiker zelf worden ingenomen |
| toedieningsfrequentie | 1x/ 4 weken | 1x /3-4 weken | 1-2x / dag | |

Discussie: 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 grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw is voor de minder frequente parenterale toediening niet door onderzoek aangetoond.

Conclusie. Denosumab heeft het voordeel van een subcutane injectie ten opzichte van de parenterale bisfosfonaten die als i.v. infusie worden toegediend (zoledroninezuur in > 15 min en pamidroninezuur in 2-4 uur).

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Voor een toelichting zie ook onder 4b.

Bij de behandeling van botmetastasen van solide tumoren heeft s.c. denosumab een gelijke therapeutische waarde als i.v zoledroninezuur.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Denosumab is het eerste middel in een nieuwe klasse medicamenteuze behandeling ter voorkoming van botcomplicaties bij patiënten met botmetastasen van een solide tumor. Denosumab 120 mg s.c. is in drie grote klinische registratiestudies vergeleken met de standaardbehandeling met i.v. zoledroninezuur (Zometa®). Studies tonen superioriteit aan van denosumab 120 mg in het uitstellen en voorkómen van botcomplicaties, ongeacht het type solide tumor. Denosumab 120 mg zorgt voor klinisch relevant en statistisch significant uitstel van het optreden van ernstige pijn. Denosumab 120 mg behandeling gaat niet gepaard met vermeldenswaardige ongunstige effecten en nierfunctie-monitoring is niet nodig. Denosumab 120 mg kan zonder extra belasting worden geïntegreerd in de behandeling van patiënt en draagt in hoge mate bij aan het voorkómen van pijn en ongemak door botmetastasen in vergelijking met iv bisfosfonaten behandeling.

Ten opzichte van standaard behandeling heeft denosumab 120 mg derhalve een therapeutische meerwaarde voor patiënten met botmetastasen van solide tumoren.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Denosumab scoorde vergeleken met zoledroninezuur in 3 grote onderzoeken wat betreft werkzaamheid statistisch significant beter op de primaire uitkomstmaat de tijd tot een eerste botcomplicatie; het uitstel bedroeg mediaan 3-4 maanden bij gemetastaseerde prostaat- en solide tumoren. Bij borstkanker was het verschil langer, maar kon het in de primaire analyse niet worden bepaald. De klinische betekenis van deze uitkomstmaat is voor deze patiënten beperkt³⁰. De grote studieuitval geeft een verdere relativisering. Verder waren er in de direct vergelijkende studies geen verschillen in totale overleving of tijd zonder ziekteprogressie, in bijwerkingenfrequentie en in de meeste belangrijke bijwerkingen. Er waren geen consistente verschillen in kwaliteit van leven en klinisch relevante pijnparameters. Aan de andere kant is vanwege de beperkte ervaring met denosumab en het nieuwe werkingsmechanisme voorzichtigheid geboden vanwege het risico op bijwerkingen. Het RANKL-RANK heeft naast regulering van de osteoclastogenese ook een rol in het immuun-, cardiovasculair, endocrien en zenuwstelselstelsel. Op grond van het aangrijpingspunt is er bij denosumab risico op immuunsuppressie met mogelijk risico op infectie of nieuwe maligniteiten. Stikstofbevattende bisfosfonaten als zoledroninezuur hebben daarentegen een gunstig effect op het immuunsysteem. Dit alles afwegende heeft de CFH geoordeeld dat denosumab ten opzichte van zoledroninezuur een beperkt voordeel heeft in werkzaamheid, dat opweegt tegen de theoretische bijwerkingen. Hierdoor is de conclusie dat denosumab en de bisfosfonaten bij de behandeling van botmetastasen van solide tumoren een gelijke therapeutische waarde hebben.

Het oordeel van de CFH ligt hiermee in het verlengde van dat van de **Amerikaanse ASCO richtlijn, update van 2011**, waarin wordt geconcludeerd dat er voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker onvoldoende bewijs is om op grond van de werkzaamheid aan één van de middelen die de botstofwisseling beïnvloeden de voorkeur te geven. In deze richtlijn heeft denosumab een plaats gekregen op eenzelfde hoogte als de i.v. bisfosfonaten zoledroninezuur en pamidroninezuur. De studies met denosumab die in deze richtlijn worden besproken zijn de fase III studie van Stopeck, 2010, waarin superioriteit is aangetoond, en de fase II studie van Lipton, 2008.

De EMA stelt in de ‘benefit-risk balance’ (p.101) van de EPAR dat het met denosumab toegenomen risico van osteonecrose van de kaak met absoluut 0,5% ten opzichte van zoledroninezuur teniet wordt gedaan door de superioriteit van denosumab bij de preventie van botcomplicaties. De klinische voordelen van denosumab ten opzichte van de bisfosfonaten volgens de EMA: ‘

- verlenging van de tijd tot een eerste botcomplicatie
- minder nefrotoxiciteit
- een eenvoudiger toediening

5. Literatuur

Zie eindnoten.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/F/20 en 14/F/30 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

| | <i>Denosumab 120 mg</i> | <i>Zoledroninezuur 4 mg</i> |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------|
| prijs* | 450 | 291 |
| kosten per 28 dagen | 450 | 291 |

*Bron: Z-index december, 2011 en gegevens fabrikant. Uitgegaan is van de in de registratiestudies van denosumab voor beide middelen gebruikte doseringen.

CFH-advies

Ter preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) door botmetastasen van solide tumoren kunnen bisfosfonaten en denosumab worden gebruikt. De plaats van beide in de behandeling is vergelijkbaar.

¹ VIKC richtlijn botmetastasen, 2010.

² Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.

³ Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5132-9.

⁴ Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-32.

⁵ Clinical Study Report Denosumab (AMG 162). 26 januari 2010 (16637 paginan's)

⁶ Body JJ, Lipton A, Gralow J, et al. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res*. 2010;25:440-6.

⁷ Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol*. 2009;182:509-15; discussion 515-6.

⁸ Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009;27:1564-71.

⁹ Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol*. 2007;25:4431-7.

¹⁰ Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6690-6.

¹¹ Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1221-8.

¹² Public Assessment Report XGEVA. 15/08/2011. EMEA, Londen.

¹³ SPC Xgeva -EMEA/H/C/002173. 13/07/2011. EMEA, Londen

¹⁴ Vereniging Integrale Kanker Centra (VIKC). Landelijke richtlijn botmetastasen, Dutch OrthopedicTumor Society, versie 1.0 datum 15 juni 2010.

¹⁵ Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). Richtlijn Mammacarcinoom, NABON 2011.

http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/mammacarcinoom/Richtlijn%20mammacarcinoom_concept_%202011.pdf

¹⁶ Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1221-7. Epub 2011 Feb 22. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011;29:2293.

¹⁷ Sonneveld, Zweegman S, Vellenga E et al, namens de HOVON Myeloom Werkgroep. Richtlijnen behandeling plasmacelaandoeningen anno 2010. *Ned Tijdschr Hematol* 2010;7:84-95.

¹⁸ CFH-rapport 06/13 ibandroninezuur i.v. (Bondronat®).

¹⁹ Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, et al. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol*. 2011;9:72-8.

²⁰ Amgen Confidential. Analysis Report: Integrated analysis excluding multiple myeloma. Final Report. August 1, 2011.

²¹ Amgen Confidential. Analysis Report: Supplemental patient-reported outcome analyses from studies 136, 103 and 244 excluding multiple myeloma. Final Report. August 1, 2011.

²² CFH-rapport 04/35 ibandroninezuur (Bondronat®) 50 mg, gefilmcoate tabletten.

CFH-rapport 06/13 ibandroninezuur i.v. (Bondronat®).

²³ CFH-rapport 04/21 zoledroninezuur (Zometa), herzien rapport.

²⁴ Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003474.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003474.pub2.

²⁵ 1b-tekst Zometa zoledroninezuur CBG

²⁶ Rosen L, Gordon D, Kaminsky M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer of osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.

²⁷ Rosen L, Gordon D, Kaminsky M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal metastases in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003a 98:1735-44.

²⁸ West H. Denosumab for prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors: incremental benefit, debatable value. *J Clin Oncol* 2011; 29:1095-8. Epub 2011 Feb 22.

²⁹ Saad F, Brown, JE. et al. Incidence, risk factors and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, published online october 10, 2011.

³⁰ West H. Denosumab for prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors: incremental benefit, debatable value. *J Clin Oncol* 2011; 29:

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: denosumab (XGEVA®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 23-01-2012 en 19 december 2011

23-01-2012

Agendapunt 8

denosumab (XGEVA®;1A) CFH 179/2011059778

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van denosumab ter preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren. Er is vergeleken met intraveneus zoledroninezuur. De reactie van de fabrikant is ontvangen.

Discussie

FT-rapport

Bij de discussie in de paragraaf over ongunstige effecten wordt voorgesteld om het niet blijken van nefrotoxiciteit apart te noemen van het feit dat patiënten met een sterk verminderde nierfunctie waren uitgesloten van deelname. In dezelfde paragraaf wordt gesproken over enerzijds een mogelijke toename van nieuwe maligniteiten en anderzijds op een toename van *antitumor* effect. De Commissie stelt voor om het gedeelte over mogelijke toename van nieuwe maligniteiten te verwijderen. De zin over een gunstig effect op het immuunsysteem wordt verwijderd.

Bij de paragraaf over het oordeel van de CFH over de claim zal de term “aanmerkelijk langer” over uitstel bij borstkanker aangepast worden naar “ten minste” of worden weggelaten. De Commissie meent dat de afweging tussen de voor- en nadelen in deze paragraaf scherper mag worden gesteld.

CFH-advies

De laatste zin van het advies over subcutane toediening en osteonecrose van de kaak zal worden verwijderd.

CFH-rapport

Op meerdere plaatsen in het rapport staat de stofnaam bij het verkeerde specialité. De Commissie vraagt zich af waarom pamidroninezuur niet genoemd wordt. Het CVZ licht toe dat pamidroninezuur niet in het cluster 0M05BABP zit; in dit cluster zijn nu opgenomen: een ander denosumab bevattend injectiepreparaat, namelijk Prolia® en de parenteraal toegediende bisfosfonaten ibandroninezuur en zoledroninezuur.

Brief aan de fabrikant

Het gedeelte over het CFH-advies zal worden herzien, mede conform bovenstaande aanpassing.

Besluit

De Commissie besluit dat subcutaan toegediend denosumab ter preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren een gelijke therapeutische waarde heeft als intraveneus toegediend zoledroninezuur.

De Commissie adviseert opname van denosumab op bijlage 1A in het bestaande cluster met Prolia® en de intraveneuze bisfosfonaten ibandroninezuur en zoledroninezuur.

19 december 2011

Agendapunt 8

denosumab (XGEVA®;1B) CFH 178/2011059778

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van denosumab ter preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren. Er is vergeleken met intraveneus zoledroninezuur.

Discussie

FT-rapport

De Commissie vindt de hogere incidentie van osteonecrose van de kaak een belangrijk ongunstig effect. Langetermijngegevens zijn er niet, maar zullen mogelijk ook niet komen bij deze specifieke patiëntenpopulatie.

CFH-advies

De Commissie stelt voor om het advies geheel te herzien. Er zal een zin worden opgenomen dat geen meerwaarde tussen de verschillende geneesmiddelen is gebleken op basis van vergelijkende studies. Informatie over de hogere incidentie van osteonecrose van de kaak zal tevens worden opgenomen. Het gebruiksgemak van subcutane toediening versus intraveneuze toediening zal worden vermeld.

CFH-rapport

De Commissie heeft geen opmerkingen.

Besluit

De Commissie besluit dat subcutaan toegediend denosumab ter preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren een gelijke therapeutische waarde heeft als intraveneus toegediend zoledroninezuur.

De Commissie adviseert opname van denosumab op bijlage 1A in het bestaande cluster met de intraveneuze bisfosfonaten ibandroninezuur en zoledroninezuur.

Het aangepaste rapport zal naar de fabrikant worden verstuurd.