

Zug, Dezember 2016

Prolia[®] (Denosumab) – Risiko multipler Wirbelfrakturen (MWF) im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust nach Absetzen von Prolia[®]

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

In Absprache mit Swissmedic erhalten Sie im vorliegenden Schreiben von AMGEN Switzerland AG wichtige Informationen über Prolia[®] und das Risiko multipler Wirbelfrakturen (MWF) im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust nach dem Absetzen einer Behandlung mit Prolia[®].

Zusammenfassung

- **Multiple Wirbelfrakturen (MWF) nach dem Absetzen von Prolia[®] bei Patienten mit Osteoporose sind in klinischen Studien und nach Marktzulassung gemeldet worden.**
- **Die MWF stehen meist im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust, der nach dem Absetzen einer Behandlung mit Prolia[®] stattfindet, vor allem bei Patienten mit Wirbelfraktur in der Vorgeschichte.**
- **Den pharmakologischen Eigenschaften von Prolia[®] entsprechend sind die Auswirkungen auf die Knochendichte (KD) und den Knochenumbau nach dem Absetzen der Behandlung nämlich rückläufig. In klinischen Prüfungen ging die KD nach Absetzen von Prolia[®] wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte zurück, bei manchen Patienten sank sie allerdings unter den Ausgangswert vor Beginn der Prolia[®]-Behandlung ab.**
- **Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Prolia[®] wurde die Häufigkeit von MWF nach dem Absetzen des Präparats als „gelegentlich“ (unter 1 %) eingeschätzt. Bei Studienteilnehmern mit MWF nach dem Absetzen von Prolia[®] in Phase-3-Zulassungs-Frakturstudien betrug die mittlere Dauer der vorgängigen Prolia[®]-Behandlung 4,5 Jahre (Spanne: 1,5 bis 9,6 Jahre) und die Latenzzeit bis zum Eintreten der MWF nach dem Absetzen von Prolia[®] betrug 9,6 Monate (Spanne: 0,2 bis 35,9 Monate).**

Massnahmen und Anweisungen/Empfehlungen für Fachpersonen

- Empfehlen Sie Ihren Patienten, die Therapie mit Prolia® nicht ohne ärztlichen Rat zu unterbrechen.
- Bevor Sie Prolia® absetzen, sollten Sie das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis vor dem Hintergrund der oben präsentierten Daten beurteilen.
- Wenn Sie beschliessen, Prolia® abzusetzen, sollten Sie eine sorgfältige Nachkontrolle der betreffenden Patienten durchführen.
- Es gibt begrenzte Daten aus klinischen Studien, denen zufolge Knochenmineralverlust nach Umstellung von Prolia® auf eine andere antiresorptive Therapie (z. B. Bisphosphonate) reduziert werden konnte. Es gibt jedoch Berichte über Patienten, die nicht ausreichend auf Bisphosphonate ansprachen. Momentan liegen nur ungenügende Daten vor, um konkretere Empfehlungen zum Vorgehen nach Absetzen von Prolia® geben zu können.

Weitere Informationen

Auch in der veröffentlichten Fachliteratur finden sich Berichte über MWF im Zusammenhang mit Knochenschwund nach Absetzen einer Behandlung mit Prolia®. Darüber hinaus haben mehrere Publikationen die Rückläufigkeit der Wirkung von Prolia® nach dem Absetzen der Behandlung beschrieben.

In Zusammenarbeit mit Swissmedic bereitet AMGEN derzeit eine Aktualisierung der Rubriken „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ und „Unerwünschte Wirkungen“ in der Fach- und Patienteninformation von Prolia® zu diesen Risiken vor.

Wenn Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen zur Anwendung von Prolia® wünschen, setzen Sie sich bitte mit AMGEN Switzerland AG, Frau Carine Bast, Dammstrasse 21, 6301 Zug (Tel. 041 369 01 00) in Verbindung.

Weitere Kommunikation

AMGEN Switzerland AG wird Sie über neue Ergebnisse und Empfehlungen zu diesem Thema informieren.

Meldung unerwünschter Wirkungen:

Für **Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)** empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EViS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderliche Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.

Freundliche Grüsse

AMGEN Switzerland AG

Referenzen

1. Anastasilakis A et al., Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation, *Osteoporos Int* 2016; 27: 1929-1930
2. Aubry-Rozier B et al., Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports *Osteoporos Int* 2016; 27: 1923-1925
3. Lamy O. et al., Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report, *J Clin Endocrinol Metab* 2016 doi: 10.12/jc.2016-3170
4. Popp A et al., Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics, *Osteoporos Int* 2016; 27:1917-1921.
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 972–980. doi: 10.1210/jc.2010-1502.
6. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, AMG 162 Bone Loss Study Group (2008) 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* 43: 222-229.
7. McClung MR et al., Management trends after 8 years of denosumab: follow up after a one-year observational phase of the Phase 2 extension study. *Endocrine Reviews* 2013; 34(3 Supplement):OR10-6.
8. Brown JP et al., Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4): 746-752
9. Brown JP et al., Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: Off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(11): 2737-2744
10. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, Beck Jensen, J-E, Pannacciulli N, Recknor C, Roux C, Smith S, Torring O, Valter I, Wagman RB, Wang AT, Cummings SR. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from

- FREEDOM and its Extension. J Bone Miner Res (ASBMR Annual Meeting Abstracts) 2016; 31 (S1): S32-S33
11. Yusuf A, Guo H, Balasubramanian A, Pannacciulli N, Wagman R, Sprafka JM. Fracture risk after discontinuation of denosumab. J Bone Miner Res (ASBMR Annual Meeting Abstracts) 2016; 31 (S1): S102-S103
 12. McClung MR, Wagman RB, Miller P, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. Osteoporos Int 2016; Submitted