

[1817 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Strontiumranelat**

Vom 15. Mai 2008/18. September 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2008 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 18. September 2008 (BAnz. S. 3814) wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Strontiumranelat (z. B. Protelos®, Osseor®)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Strontiumranelat wurde im September 2004 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Für Strontiumranelat wird ein dualer Wirkmechanismus am menschlichen Knochen vom Hersteller beansprucht: Reduktion des Knochenabbaus (antiresorptiv) und Stimulation des Knochenbaus (anabol). Letzteres wird begründet mit Knochenumbauparametern. Allerdings gelten Knochenbiopsien am Menschen als validere Belege. In diesen konnte bisher nicht abschließend gezeigt werden, dass der Wirkstoff die Knochenstruktur anabol beeinflusst, sodass die europäische Zulassungsbehörde dafür keine ausreichenden Belege sieht. In der Fachinformation findet sich dementsprechend nur der Hinweis, dass in klinischen Studien keine nachteiligen Effekte auf Knochenqualität oder Mineralisierung beobachtet wurden.

Publizierte direkt vergleichende Studien zu etablierten Therapien, insbesondere zu Bisphosphonaten fehlen. Bisphosphonate gelten weiterhin als Therapie der ersten Wahl.

Grundsätzlich kommen bei Unverträglichkeit und nicht ausreichendem Ansprechen Parathormone und für postmenopausale Frauen auch selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) und Strontiumranelat in Betracht.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Behandlung mit Strontiumranelat sind thrombembolische Ereignisse, die mit einer jährlichen Inzidenz von zirka 0,7 % auftreten. Im Vergleich liegt diese bei dem SERM Raloxifen bei 0,8 %. Im Gegensatz zu SERM konnten Risikogruppen für die Entstehung von thrombembolischen Ereignissen nicht identifiziert werden. Es wurden Fälle schwerwiegender Überempfindlichkeit unter Strontiumranelat, einschließlich DRESS (Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), berichtet, die zum Teil tödlich verliefen. Darüber hinaus sind die in den älteren Beobachtungen gefundenen Nebenwirkungen am Knochen letztlich nur durch langfristige Beobachtungen auszuschließen. Als anabole Substanzen stehen Parathormone zur Verfügung. Die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung im Therapiehinweis zu Teriparatid sind zu beachten (Bekanntmachung vom 17. Oktober 2006, BAnz. 2007 S. 439; Deutsches Ärzteblatt, Heft 15, vom 13. April 2007). Unter Parathormonen und SERM sind die bei Strontiumranelat beobachteten zentralnervösen Nebenwirkungen nicht beschrieben. Unter Raloxifen ist gezeigt worden, dass die histomorphometrische Knochenqualität im Vergleich zu Östrogenen am Knochen histologisch normal, ohne einen Hinweis auf Mineralisationsdefekte, Faserknochen oder Knochenmarksfibrose, ist. Für Männer ist die Therapie nicht zugelassen.

Für Männer ist die Therapie nicht zugelassen.

Strontium führt zu einer höheren Absorption von Röntgenstrahlen als Kalzium, sodass es messtechnisch zu einer Zunahme der Knochendichte kommt. Dieser Effekt kann bis zu 50 % des Knochendichtewerts ausmachen. Die Knochendichtemessung ist zur Verlaufsbeurteilung bei der Behandlung mit Strontiumranelat bereits aus diesem Grund nicht geeignet.

Auch die kolorimetrische Bestimmung von Kalzium in Blut und Urin ist durch Strontium beeinflusst. Bei entsprechenden Bestimmungen ist es notwendig, dem Labor die Behandlung mit Strontium zwecks Bestimmungsmodifikation mitzuteilen.

Letztlich ist ein Zusatznutzen durch Strontiumranelat in direkt vergleichenden Untersuchungen nicht belegt. Zu extravertebra- len Frakturen von klinischer Relevanz wird das Ergebnis einer gepoolten Metaanalyse beider Studien von der Zulassungsbehörde als nicht überzeugend gewertet. Erst Post-hoc-Analysen von kleinen Subgruppen in gepoolten Auswertungen, die in biometrischer Hinsicht nicht ausreichend belastbar sind, zeigen zu Hüftfrakturen nach Ansicht der Behörde ebenfalls Effekte in einer zu Bisphosphonaten vergleichbaren Größenordnung.

Studien zur sequenziellen Therapie mit anderen Wirkstoffen, die in der Osteoporosetherapie eingesetzt werden, fehlen.

In Zusammenschau mit den beschriebenen Risiken und Unklarheiten ist eine Umstellung der Behandlung auf Strontiumranelat allenfalls nach mindestens zwei Frakturen in den letzten 18 Monaten unter adäquater Vorbehandlung mit Bisphosphonaten bei Abwägung therapeutischer Alternativen (Parathormon/SERM) in Erwägung zu ziehen.

Kosten

Das in den Beuteln befindliche Granulat wird in einem Glas Wasser als Suspension eingenommen. Die empfohlene tägliche orale Dosis liegt bei einmal täglich einem Beutel Strontiumranelat 2 g.

Wirkstoff	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Bisphosphonate	0,62 bis 1,76 €	226,00 bis 642,00 €
Strontiumranelat	1,67 €	610,00 €
Parathormone	19,35 bis 21,16 €	7063,00 bis 7723,00 €
SERM	1,52 bis 1,64 €	555,00 bis 599,00 €

(Stand: 15. Oktober 2008)

Indikation

Strontiumranelat ist zugelassen für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen.

Patientinnen, die mit Strontiumranelat behandelt werden, sollten Vitamin D und Kalzium als Nahrungsergänzung erhalten, wenn die Aufnahme durch die Nahrung unzureichend ist.

Wirkungen

Strontium ist mit Kalzium elektrochemisch eng verwandt und gehört auch zu derselben Hauptgruppe des Periodensystems (Erdalkalimetalle). Es wird als radioaktives Isotop Strontium-89 zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt. Das nicht radioaktive, stabile Strontiumlaktat wurde in den fünfziger Jahren zur Therapie der Osteoporose eingesetzt. Wegen Nebenwirkungen wie Mineralisationsdefekten und Hemmung der Calcitriolsynthese wurde das Therapieregime wieder verlassen.

Das Molekül besteht aus zwei stabilen Strontiumatomen und einem Trägergegenion Ranelinsäure. Es wird dosisabhängig hauptsächlich in neu gebildeten Knochenformationen eingelagert.

Strontiumranelat steigert in vitro sowohl den Knochenaufbau in Knochengewebskulturen als auch die Replikation der Präosteoblasten und die Kollagensynthese. In Knochenzellkulturen hemmt es die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklastendifferenzierung und deren Resorptionsaktivität.

Im Knochengewebe behandelte Tiere und Menschen wird Strontium zunächst größtenteils auf der Kristalloberfläche adsorbiert und ersetzt langfristig nur geringfügig das Kalzium im Apatitkristall des neu gebildeten Knochens. Strontiumranelat verändert nicht die Eigenschaften des Kristalls.

Der Wirkmechanismus ist letztlich aber unbekannt.

Die effektive Halbwertszeit von Strontium beträgt zirka 60 Stunden.

Wirksamkeit

Das Studienprogramm zur Senkung von Frakturen durch Strontiumranelat wurde auf Basis von zwei placebokontrollierten Phase-III-Studien aufgebaut: SOTI (Meunier 2004) und TROPOS (Reginster 2005). Zusätzlich zur Therapie (2 g Strontiumranelat pro Tag oder Placebo) erhielten die Patientinnen bei beiden Studien eine adaptierte Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung während der gesamten Studiendauer. In einer offenen Run-in-Phase wurden 9196 Patientinnen rekrutiert und für die beiden Studien ausgewählt. Insgesamt wurden 6740 (73 %) in beiden Studien randomisiert. Die SOTI-Studie wurde an 1649 postmenopausalen Frauen mit gesicherter Osteoporose (niedrige BMD an der Lendenwirbelsäule und vorangegangene vertebrale Fraktur) und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren durchgeführt.

Über einen Behandlungszeitraum von drei Jahren zeigte Strontiumranelat in der SOTI-Studie eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten einer erneuten vertebraalen Fraktur (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der SOTI-Studie nach drei Jahren

	Placebo	Strontium 2 g	Relatives Risiko	95 % CI	P value	NNT
New vertebral fracture	222/723	139/719	0.63	[0.52–0.67]	p<0.0001	9 (6 bis 14)
Symptomatic vertebral fractures	117/723	75/719	0.64	[0.49–0.85]	p<0.001	18 (11 bis 44)
Non-vertebral fractures	122/814	112/826	0.90	[0.71–1.15]	p=0,41	71*)

*) Konfidenzintervall nicht berechnet, da das 95 %-CI der absoluten Risikoreduktion vom Negativen (Behandlung könnte schädlich sein) ins Positive (Behandlung ist nützlich) reicht.

Werte aus: M. Stevenson, S. Davis, M. Lloyd-Jones et al.: The clinical effectiveness and costeffectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.ncchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].

Die TROPOS-Studie wurde an 5091 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (niedrige BMD des Oberschenkelhalses und vorgegangene osteoporotische Fraktur bei mehr als der Hälfte) mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren durchgeführt.

Tabelle 2: Ergebnisse TROPOS-Studie nach drei Jahren

	Placebo	Strontium 2 g	Relative risk	95 % CI	P value	NNT
Pat. mit mindestens einer osteoporotischen nicht vertebraalen Fraktur	276/2453	233/2479	0,86	(0,73; 1,02)	keine Angabe	54 (28 bis 647)
Hüftfrakturen Subgruppe: > 74 Jahre und osteoporotische Fraktur oder osteopenisch vor der Behandlung	51/995	32/982	0,64	(0,41; 0,98)	p=0,04	54 (28 bis 968)
vertebraale Frakturen	?/1823	?/1817	0,61	(0,51; 0,73)	p<0,001	keine Angabe

Werte aus: M. Stevenson, S. Davis, M. Lloyd-Jones et al.: The clinical effectiveness and costeffectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.ncchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].

Die Wirksamkeit von Strontiumranelat in der Senkung des Risikos neuer vertebraaler Frakturen wurde in der TROPOS-Studie bestätigt, einschließlich solcher osteoporotischer Patientinnen ohne Fraktur als Ausgangswert. Die Anzahl der Frakturen ist nicht publiziert, sodass die Nachvollziehbarkeit erschwert ist. Der Bericht der Universität von Sheffield im Auftrag des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE¹⁾) konnte deshalb die Werte in der Tabelle nicht selbst berechnen.

Direkt vergleichende Studien zu anderen in der Osteoporosetherapie etablierten Behandlungsformen, insbesondere zu Bisphosphonaten, fehlen. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) sieht die Effektstärke als vergleichbar mit der von Bisphosphonaten an.

Die Auswertung zu den klinisch wichtigen Hüftfrakturen in der gesamten Studiengruppe war nicht statistisch signifikant. In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse von 42 % der randomisierten Patientinnen (Alter über 74 Jahre und Knochendichte-T-Score von <-3) zeigte signifikante Ergebnisse und eine Number needed to treat (NNT) von 54 (28 bis 968). Die Verlässlichkeit solcher Post-hoc-Subgruppenanalysen ist gegenüber randomisierten Studien, die dies als primären Endpunkt wählen, in biometrischer Sicht eingeschränkt. Die europäische Zulassungsbehörde wertet den primären Endpunkt der TROPOS-Studie als nicht schlüssig und die gepoolte Auswertung beider Studien als nicht überzeugend. Das Ergebnis der Subgruppenanalyse sieht die Behörde in der Größenordnung der Effekte der Bisphosphonate.

¹⁾ NICE project number 04/28/01

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Strontiumranelat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Es wurden Fälle schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich insbesondere des DRESS-Syndroms (Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), berichtet, die zum Teil tödlich verliefen. Das DRESS-Syndrom ist charakterisiert durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemische Beteiligung (z.B. Adenopathie, Hepatitis, interstitielle Nephropathie, interstitielle Lungenerkrankung). Die Zeitspanne bis zum Auftreten der Symptome betrug üblicherweise etwa drei bis sechs Wochen und sie verschwanden in den meisten Fällen nach Absetzen und dem Beginn einer Kortikosteroidtherapie. Die Genesung kann langsam verlaufen und in einzelnen Fällen wurde nach dem Absetzen einer Behandlung mit Kortikosteroiden von einem Wiederauftreten des Syndroms berichtet. Die Patienten sollten darüber informiert werden, Strontiumranelat unverzüglich und dauerhaft abzusetzen.

Nahrung, Milch und Milchprodukte sowie kalziumhaltige Arzneimittel können die Bioverfügbarkeit von Strontiumranelat bis zu 60 bis 70 % reduzieren. Daher sollte Strontiumranelat in mindestens zweistündigem Abstand zum Verzehr solcher Produkte eingenommen werden. Bedingt durch die langsame Resorption sollte Strontiumranelat vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen werden, vorzugsweise mindestens zwei Stunden nach dem Essen.

Da zweiwertige Kationen gastrointestinal einen Komplex mit oralen Tetrazyklinen und Chinolonen bilden können und so deren Resorption verringern, wird eine gleichzeitige Einnahme von Strontiumranelat mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Behandlung mit Strontiumranelat während der Einnahme von Tetrazyklin- oder Chinolon-Antibiotika ausgesetzt werden.

Strontiumranelat ist nur für die Anwendung an postmenopausalen Frauen bestimmt. Es liegen keine Daten über eine Einnahme von Strontiumranelat während der Schwangerschaft vor. Strontium geht in die Muttermilch über. Strontiumranelat sollte bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Strontiumranelat enthält eine Quelle für Phenylalanin, das für Patientinnen mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

Strontiumranelat wird bei Patientinnen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute) nicht empfohlen.

Messungen der Strontiumkonzentration in Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm von Patientinnen, die bis zu 60 Monate mit 2 g Strontiumranelat pro Tag behandelt wurden, zeigen, dass die Strontiumkonzentrationen nach drei Jahren möglicherweise ein Plateau erreichen.

Chronische orale Gabe von Strontiumranelat bei Nagern führte bei hohen Dosen zu Anomalien an Knochen und Zähnen, vorwiegend Spontanfrakturen und verzögerte Mineralisation. Diese Effekte traten bei Strontiumspiegeln auf, die zwei- bis dreimal höher waren als klinische Langzeitstrontiumspiegel im Knochen. Sie waren nach Beenden der Behandlung reversibel. Nichtklinische Studien zeigen, dass hohe Konzentrationen von Strontium im Knochen einen negativen Effekt auf die Knochenmineralisation haben. Es liegen keine Daten zur Eliminationskinetik von Strontium aus dem Knochen nach Therapieende vor. Es ist unbekannt, ob Strontium überhaupt irgendwann freigegeben wird. Die Sicherheitsmargen für die klinische Exposition sind prinzipiell eng. Die EMEA hat Bedenken in Hinsicht auf den langfristigen Einfluss von Strontiumranelat auf das Skelett.

Die kombinierten Effekte von Strontiumverteilung im Knochen und erhöhter Röntgenstrahlenabsorption im Vergleich zu Kalzium führt zu einer Erhöhung der Knochendichtemessung (BMD) durch duale Photonenröntgenabsorptiometrie (DXA). Vorliegende Daten lassen vermuten, dass etwa 50 % der gemessenen BMD-Änderungen nach drei Jahren Behandlung mit Strontiumranelat 2 g/Tag auf diese Faktoren zurückzuführen sind. Das muss bei der Auswertung von BMD-Veränderungen während einer Therapie mit Strontiumranelat in Betracht gezogen werden.

In Phase-III-Studien war die Erhöhung der gemessenen BMD vom Ausgangswert mit Strontiumranelat etwa 4 % pro Jahr in der Lendenwirbelsäule und 2 % pro Jahr am Schenkelhals und erreichte 13 % bis 15 % beziehungsweise 5 % bis 6 % nach drei Jahren – abhängig von der jeweiligen Studie. Der Wert einer Knochendichtemessung als Therapiemonitoring bei Patienten, die Strontiumranelat einnehmen, ist unklar, da die Werte nicht mit denen der zugelassenen antiresorptiv oder anabol wirkenden Arzneimittel verglichen werden können.

Strontium beeinflusst die kolorimetrischen Messmethoden von Kalzium in Blut und Harn. Daher sollte in der Praxis die Methode der induktiv-gekoppelten Plasma-Atomemissionsspektrometrie oder die der Atomabsorptionsspektrometrie angewandt werden, um genaue Kalziumwerte in Blut und Harn zu erhalten.

Im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkungsweise von Strontiumranelat wurde eine leichte Abnahme der Kalzium- und Parathormon-(PTH-)Serumspiegel, eine Erhöhung des Phosphats im Blut und der gesamten alkalischen Phosphatase beobachtet, ohne dass jedoch klinische Auswirkungen festgestellt wurden.

Insgesamt unterschieden sich die Raten der unerwünschten Ereignisse unter Strontiumranelat nicht von Placebo, die unerwünschten Ereignisse waren meist leicht und vorübergehend. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit und Diarrhoe.

Thromboseraten betragen 3,3 % unter Strontiumranelat gegenüber 2,2 % unter Placebo, Differenz 1,1 % (0,4; 1,9). In Phase-III-Studien war die über fünf Jahre beobachtete jährliche Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei mit Strontiumranelat behandelten Patientinnen etwa 0,7 % mit einem relativen Risiko von 1,4 (95 %-CI = [1,0 ; 2,0]) im Vergleich zu Placebo, OR = 1,5 (1,1; 2,1). Für pulmonale Embolien war das Risiko vergleichbar, OR = 1,7 (1,0; 3,1), darunter führten sechs unter Strontiumranelat und drei unter Placebo zum Tod. Die erhöhten Raten von Embolien, Thrombosen und Stenosen wurden auch in der Untergruppe der Patienten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulantien beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, gesehen. Die Behandlung mit Strontiumranelat führt zu einer 50 %-Erhöhung des jährlichen Risikos von VTE, die bereits im ersten Jahr auftritt und danach unverändert bleibt. Eine spezielle Risikogruppe konnte nicht identifiziert werden.

Störungen des Nervensystems wurden mit einer höheren Häufigkeit bei Patientinnen, die mit Strontiumranelat behandelt wurden, berichtet als unter Placebo:

Bewusstseinsstörungen (2,6 % vs. 2,1 %),

Gedächtnisschwund (2,5 % vs. 2,0 %) und

Krampfanfälle (0,4 % vs. 0,1 %). Die Ursache ist unbekannt.

Vorübergehend auftretende Erhöhungen (> 3facher Wert der Obergrenze des Normbereiches) der Kreatinkinase-(CK-)Aktivität (muskuloskeletale Fraktion) wurden in 1,4 % beziehungsweise 0,6 % der Strontiumranelat- beziehungsweise Placebogruppen berichtet. Der Anstieg betrug unter Strontiumranelat 31,3 +/- 80,8 IU/l versus 13,1 +/- 46,6 IU/l unter Placebo. Es besteht

eine klare Dosiswirkungsbeziehung zwischen Strontiumranelat und CK-Erhöhung. Muskuläre Symptome wurden von 5 bis 6 % der Patienten berichtet. Der dahinter liegende pathophysiologische Mechanismus ist unklar. In den meisten Fällen normalisierten sich diese Werte ohne eine Änderung der Therapie. Die europäische Zulassungsbehörde sieht einen klaren Einfluss von Strontiumranelat auf die Muskelzellintegrität, deren klinische Wertigkeit unklar ist und in Pharmakovigilanzbeobachtungen geklärt werden soll.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Sieburg, den 15. Mai 2008/18. September 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess