

**Tragende Gründe  
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
in Anlage 4:  
Therapiehinweis zu Strontiumranelat**

Vom 15. Mai 2008

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Literatur</b>	<b>109</b>
<b>6.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>115</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von Strontiumranelat (z. B. Protelos®, Osseor®) bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen incl. Literatur ausgewertet.

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.

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.

### 3.        **Verfahrensablauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 6.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2007 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 6.1) SGB V bis zum 26. November 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 6.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie (GPT)	30.10.2007
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	26.11.2007

Nicht-Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
RAe Ehlers, Ehlers & Partner (Fa. Servier)	07.11.2007

Nach Fristende

Stellungnehmende Organisation:	Datum des Posteingangs
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	29.11.2007

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Strontiumranelat im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 1. April 2008 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September	Konsentierung zur Einleitung des Stel-

tel“	2007	lungnahmeverfahrens
38. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs.5 SGB V	18. Oktober 2007	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
49. Sitzung UA „Arzneimittel“	1. April 2008	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

#### 4. Würdigung der Stellungnahmen

**Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. vom 26.11.2007**

##### **Rechtliche Würdigung - Zusammenfassung**

- Einwand (1):

Nichtbeachtung der Anforderungen des § 35 b SGB V bei der Durchführung der Nutzenbewertung.

##### **Stellungnahme:**

Eine unmittelbare Geltung der Vorgaben an Methodik und Inhalt von Nutzenbewertungen in den §§ 35b, 139a ff. SGB V besteht nicht, weil diese Normen die Arbeiten des IQWiG, nicht jedoch die Umsetzung der Nutzenbewertungen des IQWiG durch den Gemeinsamen Bundesausschuss noch dessen eigene Bewertungen von Arzneimitteln thematisieren. Eine analoge Anwendung dieser Vorschriften auf Beschlüsse des G-BA in Form von Therapiehinweisen oder Verordnungsausschlüssen ist auch nicht geboten, weil der Gesetzgeber an verschiedenen Stellen des SGB V präzise Vorgaben an die Methodik von Nutzenbewertungen durch den G-BA aufgestellt hat. So lässt sich § 35 Abs. 1b Sätze 4 bis 5 SGB V, der sich mit der Bewertung von therapeutischen Verbesserungen im Rahmen der Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 SGB V befasst, der verallgemeinerungsfähige Grundsatz entnehmen, dass die Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, einschließlich der Fachinformationen und unter vorrangiger Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten mit patientenrelevanten Endpunkten nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin erfolgt. Diese vom G-BA in der Vergangenheit bei der Erstellung von Therapiehinweisen und Verordnungsausschlüssen von Arzneimitteln berücksichtigten Grundsätze gewährleisten, dass seine Bewertungen dem in § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V festgelegten Versorgungsstandard entsprechen. Danach setzt die Feststellung, dass der therapeutische Nutzen eines Arzneimittels dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Er-

kenntnisse entspricht, voraus, dass hierüber in den einschlägigen Fachkreisen ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens besteht.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Verstoß gegen die EU-Transparenz-Richtlinie.

## Stellungnahme:

Die EU-Transparenzrichtlinie findet auf das Verfahren zur Erstellung von Therapiehinweisen nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V hingegen keine Anwendung; bei dem Therapiehinweis handelt es sich weder um eine Positivliste im Sinne des Art. 6, noch um eine Negativliste im Sinne des Art. 7 Richtlinie 89/105 EWG.

Mit der Regelung in § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V wird der G-BA nicht ermächtigt, konstitutiv über die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels zu entscheiden dergestalt, dass die Verordnungsfähigkeit des Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen davon abhängt, dass es zuvor in einem Therapiehinweis aufgenommen worden ist. § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V enthält lediglich eine Ermächtigung, das Nähere zu den Modalitäten einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln durch den Vertragsarzt in Therapiehinweisen zu regeln, mithin regelt die Norm lediglich das "Wie", nicht aber das "Ob" der Arzneimittelversorgung. Die Voraussetzungen für eine Positivliste im Sinne des Art. 6 Richtlinie 89/105 EWG sind somit nicht erfüllt.

Der Therapiehinweis stellt auch keine Negativliste dar (Art. 7 Richtlinie 89/105 EWG). Denn die Regelung in § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V enthält keine Ermächtigung zum Ausschluss von Arzneimitteln von der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht aus dem in dieser Regelung enthaltenen Verweis auf die Regelungen in § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V. Soweit diese Vorschrift bei dem Erlass von Therapiehinweisen für entsprechend anwendbar erklärt wird, bedeutet das, dass Therapiehinweise Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln enthalten können, die das Entscheidungsermessen des Ver-

tragsarztes bei der Auswahl zwischen mehreren zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen einschränken. Das ändert jedoch nichts an dem empfehlenden Charakter von Therapiehinweisen. Daraus folgt, dass der Inhalt eines Therapiehinweises zwar vom Arzt zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet.

Soweit der G-BA bislang noch keine Regelungen in der Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln getroffen hat, stellt dies ebenfalls keinen Verfahrensfehler dar. Denn die Maßstäbe des G-BA für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln ergeben sich aus einer entsprechenden Anwendung des § 20 Abs. 2 VerfO unter Berücksichtigung der Ratio des § 35 Abs. 1b S. 4 und 5 SGB V, die mit den in § 35b Abs. 2 S. 4 SGB V festgelegten Kriterien zur Bestimmung des Patientennutzens im Wesentlichen übereinstimmen.

§ 20 Abs. 2 der VerfO bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Insoweit steht § 20 Abs. 2 der VerfO mit den Anforderungen in Einklang, die das SGB V an die Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln stellt.

So bestimmt § 35 Abs. 1b S. 4 SGB V in grundsätzlicher Weise für die Beurteilung eines "therapierelevanten höheren Nutzens" eines Arzneimittels gegenüber anderen Arzneimitteln einer (Festbetrags-) Wirkstoffgruppe, dass der Nachweis des Nutzens insbesondere durch Bewertung von klinischen Studien der evidenzbasierten Medizin erfolgt, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Dabei sind vorrangig klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Mitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen. Daraus folgt:

§ 20 VerfO und § 35 Abs. 1b SGB V stellen miteinander in Einklang stehende Anforderungen an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsweisen auf. § 20 Abs. 2 VerfO kann somit als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln angesehen werden.

Soweit die Regelungen in § 35 Abs. 1b S. 4 SGB V und § 20 VerfO für die Bewertung eines therapielevanten Nutzens auf die Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität abzustellen ist, handelt es sich hierbei um dieselben Kriterien wie sie in § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V in Form einer nicht abschließenden Aufzählung aufgeführt sind: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität.

Aus dieser Gegenüberstellung wird deutlich, dass, worauf bereits die Rechtsanwälte Dierks & Bohle in einem Rechtsgutachten vom 12. Juni 2007 in einem anderen Stellungnahmeverfahren hingewiesen haben, mit der Neufassung des § 35b Abs. 1 SGB V lediglich klargestellt wurde, was bisher schon für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln galt:

"§ 35b Abs. 1 S. 4 benennt Inhalte, die beim Patientennutzen und der wirtschaftlichen Bewertung angemessen berücksichtigt werden sollen. Auch hierin liegen keine inhaltlichen Neuerungen, die für den Gemeinsamen Bundesausschuss auf der Grundlage der Clopidogrel-Rechtsprechung des Bundessozialgerichts nicht auch vor dem 01.04.2007 gegolten hätten."

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass sich die Kriterien zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG im Wege der Ausle-

gung bereits unmittelbar aus dem Gesetz, insbesondere § 35 Abs. 1b S. 4 SGB V i. V. m. § 20 Verfo haben ableiten lassen und diese Kriterien den Vorgaben zur Methodik der Bewertung von Arzneimitteln entsprechen, wie sie der Gesetzgeber in § 35b Abs. 1 S. 4 SGB V festgelegt hat. Mithin stellt es keinen Verfahrensfehler dar, wenn der G-BA bislang noch keine speziellen Regelungen zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in der Verfahrensordnung getroffen hat.

## Beschluss

Keine Änderung.

### **1. Klinische Wirksamkeit**

- Einwand (3):

Strontiumranelat wurde von der europäischen Zulassungsbehörde am 21.09.2004 mit der Indikation „Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen“ zugelassen. Die EMEA hat die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit als zufrieden stellendes Nutzen-Risiko-Profil angesehen und das Anwendungsgebiet entsprechend genehmigt.

Zitate 1, 2.

#### Stellungnahme:

Die vorgebrachten Zitate 1 (EMEA. (2004) Scientific Discussion. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm)) und 2 (EMEA. (2005) Scientific Discussion. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm)) sind die wissenschaftliche Diskussion („Scientific Discussion“) der EMEA.

In dem Therapiehinweis findet sich die Zulassung in einem anderen Kapitel, hier „Indikation“, und ist auch, genau wie vom Einwänder angegeben, aufgelistet.

Die Zulassung ist eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für eine wirtschaftliche Verordnung.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (4):

Die im Entwurf des Therapiehinweises erwähnte Drittlinalternative für Strontiumranelat steht im völligen Widerspruch zur Einschätzung der EMEA und anderen Empfehlungen; hier wird Strontiumranelat als First-Line-Therapie für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose angesehen. So wird Strontiumranelat in der DVO-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad 1++ nach den SIGN-Kriterien bewertet und die Empfehlung mit A klassifiziert für die Reduktion Wirbelkörper- und peripherer Frakturen und als First-Line-Therapie gleichwertig neben Antiresorptiva Alendronat und Risedronat gestellt. Hingegen besitzen Ibandronat, Raloxifen und Teriparatid diese A-Klassifikation nur für die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen.

Zitat 3.

### Stellungnahme:

In der Scientific Discussion der EMEA findet sich auf Seite 17 von 23 unter dem Punkt „Decision on clinical efficacy“ folgende Einschätzung der Behörde:

„The magnitude of effect appears comparable with that achieved with bisphosphonates in similar populations.”

Diese Aussage bezieht sich auf neue vertebrale Frakturen.

Die gleiche Aussage wird noch einmal zur Post-hoc-Analyse der älteren Patienten bezüglich der Hüftfrakturen gemacht.

Zu Raloxifen findet sich lediglich, dass das Risiko von VTE unter Strontiumranelat geringer erscheint als unter SERM und HRT. Aussagen zur Wirksamkeit, insbesondere vergleichend, werden im EPAR nicht gemacht.

Zu Teriparatid beziehungsweise Parathormonen finden sich nur Aussagen im allgemeinklinischen Teil und anschließend zu den Nebenwirkungen, aber nicht im Hinblick auf Wirksamkeitsdaten im EPAR.

Das angeführte Zitat 3 (DVO-Leitlinie. (2006) Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. für die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose) ist die DVO-Leitlinie. Diese führt unter Kapitel 5.4.5 Präparate, deren fraktursenkende Wirksamkeit am besten belegt ist, aus:

„Die in Bezug auf eine Fraktursenkung am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen bei der postmenopausalen Frau sind Alendronat, Östrogene, Ibandronat, Raloxifen, Risedronat, Strontium Ranelat und Teriparatid. Für alle genannten Präparate ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren in ähnlichem Umfang nachgewiesen (A). Für Alendronat (A), Östrogene (A), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Teriparatid (B) ist auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen.“

Unter 5.4.5.2 wird darauf hingewiesen, dass es „keinen unabhängigen Beleg durch eine zweite Studie“ für Strontiumranelat gibt. Die DVO-Leitlinie geht sehr differenziert mit dem Thema der Hüftfrakturen um:

„Die einzige Studie, die diese Fragestellung mit primärem Endpunkt und einer hohen Patientenfallzahl untersucht hat, ist die HIP-Studie bezüglich Risedronat. Hier zeigte sich bei einem Kollektiv von Patienten mit einer schweren Osteoporose (T-Wert von  $< -3,5$  an der Hüfte) eine Fraktursenkung um ca. 40%. Allerdings kam es bedingt sicherlich durch das hohe Alter der Patienten zu einer hohen Drop-Out-Rate. In der TROPOS-Studie konnte im Rahmen einer Nachanalyse in einem dem Kollektiv der HIP-Studie bezüglich der Knochendichte angepassten Kollektiv von Patienten eine ähnliche Fraktursenkung auch für Strontium-Ranelat gezeigt werden. Schließlich fand sich in der FIT-I-Studie auch für Alendronat eine signifikante Verminderung der Schenkelhalsfrakturrate bei allerdings einer sehr kleinen Fallzahl von Schenkelhalsfrakturen (22 in der Kontrollgruppe versus 11 in der Verumgruppe) und ebenfalls nur als Sekundäranalyse. Zu Alendronat existiert zusätzlich eine Metaanalyse, die sich aber im Wesentlichen in der Fallzahl auf die FIT-I-Studie stützt und bezüglich der kleineren Studie eine größere Heterogenität nicht ausschließen kann.

In Bezug auf Schenkelhalsfrakturraten war die Leitliniengruppe daher der Meinung, dass eine differentielle Vergabe von A oder B von der Gesamtperspektive her nicht gerechtfertigt wäre und hat diesen Punkt offen gelassen.“

Anzumerken ist, dass die HIP-Studie eine Studie zum Bisphosphonat Risedronat war.

Auf Seite 356 führt die DVO-Leitlinie aus:

„Bei den Empfehlungen einer spezifischen medikamentösen Therapie werden Alendronat, Risedronat und Raloxifen am häufigsten erwähnt. Auch Etidronat und Calcitonin werden in einigen Empfehlungen als Therapie der ersten oder zweiten Wahl genannt. Teriparatid und Strontiumranelat waren bei der Erstellung der meisten Leitlinien noch nicht oder nur teilweise verfügbar. In den Leitlinien, in denen Teriparatid bereits erwähnt wird, fällt es ebenfalls unter die Empfehlungen einer Therapie der ersten Wahl.“

Eine klare Empfehlung für eine Therapie der ersten Wahl führt die DVO nicht durch. In der GKV bedeutet dies unter dem Primat des Wirtschaftlichkeitsgebots, dass, wenn keine medizinisch-wissenschaftlichen Aspekte für das eine oder andere Medikament spre-

chen beziehungsweise eine Überlegenheit nicht nachgewiesen ist, bei der Auswahl Nebenwirkungsaspekte und der Preis berücksichtigt werden muss.

Wie der Einwänder selbst schreibt, will er die Empfehlungen von NICE nicht berücksichtigen. Er begründet dies mit spezifisch für Großbritannien erstellten Kosten-Nutzen-Bewertungen.

In der jetzigen Leitlinie von NICE<sup>1</sup> sind Bisphosphonate Therapie der Wahl. Die Bewertung von Teriparatid im Rahmen der NICE-Leitlinie steht zurzeit noch aus. Der HTA-Bericht der University of Sheffield<sup>2</sup> für das NICE liegt bereits vor.

Die London New Drugs Group<sup>3</sup> sieht Bisphosphonate als Therapie der Wahl, hier insbesondere Alendronat 70 mg wöchentlich („There is a substantial evidence base available to support the preferential use of alendronate 70 mg weekly as the bisphosphonate of choice in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women - adoption of such a policy would also be in line with draft NICE guidance.”)

In einer Ausarbeitung der WHO<sup>4</sup> für den Bereich Europa wurde der Fragestellung nachgegangen: „What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis?“.

---

1 National Institute for Health and Clinical Excellence: Final appraisal determination: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Juni 2007, <http://guidance.nice.org.uk/download.aspx?o=437523> [02.07.2007].

2 Stevenson, M.; Davis, S.; Lloyd-Jones, M. et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness 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].

3 London New Drugs Group: APC/DTC Briefing Document: Comparison of bisphosphonates and strontium ranelate for osteoporosis, May 2007, [www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg](http://www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg)

4 WHO Regional Office for Europe's Health Evidence Network (HEN): What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis?, May 2006, <http://www.euro.who.int/Document/E88668.pdf> [26.02.2008]

Strontiumranelat wird in diesem Papier als weitere Option in der Therapie erwähnt, Bisphosphonate und HRT als kosteneffektiv bewertet.

Die WHO hält Folgendes fest:

„Also, most studies of secondary prevention through pharmaceutical interventions (after an earlier fracture) have shown these interventions to be cost effective – in particular, for HRT and bisphosphonates. However, only two studies on bisphosphonates are based on actual fracture data from clinical trials (...). All other studies model fracture reductions with data from the literature.“

Eine neuseeländische Leitlinie<sup>5</sup> sieht Bisphosphonate als Therapie der Wahl.

Das US-amerikanische Institute for Clinical Systems Improvement<sup>6</sup> bewertet in seiner 2006 erschienen Leitlinie Bisphosphonate dahingehend, dass sie die beste Evidenz haben zur Reduktion sowohl vertebraler, Hüft- als auch nichtvertebraler Frakturen.

Eine Bewertung von Strontiumranelat ist in dieser Leitlinie bereits vorhanden.

NICE<sup>7</sup> hat seine Beratungen noch nicht abgeschlossen bezüglich der gemeinsamen Bewertung von Bisphosphonaten und anderen Osteoporosetherapeutika wie Strontiumranelat.

---

5 „Bisphosphonates are first line treatment.“ (Osteoporosis New Zealand Inc.: Recommendations for the management of osteoporosis, [http://www.bones.org.nz/downloads/RECOMMENDATIONS%20FOR%20THE%20MANAGEMENT%20OF%20OSTEOPOROSIS\\_0210074\\_final\\_2%20col.pdf](http://www.bones.org.nz/downloads/RECOMMENDATIONS%20FOR%20THE%20MANAGEMENT%20OF%20OSTEOPOROSIS_0210074_final_2%20col.pdf) [15.02.2008].

6 „Bisphosphonates have the strongest data showing risk reductions in both vertebral, hip, and other non-vertebral fractures.“ (ICSI Healthcare Guideline: Diagnosis and treatment of osteoporosis, [http://www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_osteoporosis\\_3.html](http://www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis_and_treatment_of_osteoporosis_3.html) [15.02.2008].

7 National Institute for Health and Clinical Excellence: Final appraisal determination: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteo-

In dem Entwurf wird unter 4.3.3 ausgeführt:

„The Committee considered the clinical effectiveness data for all the bisphosphonates (alendronate, etidronate and risedronate), strontium ranelate, raloxifene and teriparatide. It noted that all these drugs have proven efficacy in reducing the incidence of vertebral fragility fractures in women with osteoporosis, but that there were differences between the drugs as to the degree of certainty that treatment results in a reduction in hip fracture (...). In the cases of alendronate and of risedronate, it was accepted that there was sufficiently robust evidence to suggest a reduction in hip fracture risk. ...

4.3.4 The Committee noted that strontium ranelate was effective in preventing vertebral and pooled non-vertebral fractures, and resulted in a non-significant 15% reduction in hip fracture risk. The Committee was also aware of the result of a post-hoc subgroup analysis showing a statistically significant reduction in the incidence of hip fractures in women over the age of 74 years who have a T-score of  $-2.4$  SD or below.“

Unter 4.3.19 findet sich:

„The Committee did not accept the estimate of efficacy for strontium ranelate in preventing hip fracture from the post-hoc subgroup analysis, but accepted the statistically non-significant RR of 0.85 for hip fracture to acknowledge an effect on this important type of fracture. ... the Committee did not consider strontium ranelate to be cost-effective for the initiation of therapy for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women.“

Auch die kanadische Leitlinie<sup>8</sup> führt unter ihrer 11. beziehungsweise 12. Empfehlung aus:

---

porotic fragility fractures in postmenopausal women,  
<http://guidance.nice.org.uk/download.aspx?o=437523> [02.07.2007].

8 Canadian Consensus Conference on Menopause: 2006 Update, SOGC Clinical Practice Guideline,  
<http://www.sogc.org/guidelines/documents/JOGC-suppl-1eng-06.pdf> [09.07.2007].

„11. Treatment with alendronate or risedronate should be considered to decrease vertebral, non-vertebral, and hip fractures. (IA)

12. Treatment with etidronate can be considered to decrease vertebral fractures. (IB)“

In dieser kanadischen Leitlinie aus dem Jahr 2006 ist allerdings Strontiumranelat nicht evaluiert.

Das Scottish Medicines Consortium<sup>9</sup> hat Strontiumranelat bewertet und den Gebrauch innerhalb des NHS in Schottland auf Patienten, die eine Kontraindikation für Bisphosphonate haben beziehungsweise die diese nicht vertragen sowie auf Frauen über 75 mit vorausgegangen Frakturen und einem T-Score < -2,4 oder einem vergleichbaren Risiko, eingeschränkt.

Auch die australische Bewertung<sup>10</sup> von Strontiumranelat kommt im Ergebnis dazu, dass das Präparat nur in Betracht gezogen werden kann für

- Patienten, die Bisphosphonate nicht vertragen können (gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich ösophageale Ulzerationen)
- Patienten, die Bisphosphonate nicht korrekt einnehmen können (die nicht aufrecht sitzen können bei der Applikation)
- Patienten, für die Bisphosphonate kontraindiziert sind.“

Die Bewertung ist aktuell aus November 2007.

---

<sup>9</sup> Scottish Medicines Consortium: Strontium ranelate 2 g granules for oral suspension (Protelos®), No. (178/05).

<sup>10</sup> Rational Assessment of Drugs and Research: Strontium ranelate (Protos) for postmenopausal osteoporosis, November 2007, <http://www.npsradar.org.au/npsradar/content/strontium.pdf> [15.02.2008].

Im Mai 2005 kam das Regional Drug and Therapeutics Centre<sup>11</sup> zu der Schlussfolgerung, dass die etablierten Therapien wie Alendronat, Risedronat oder Etidronat weiterhin First-Line-Behandlung für die postmenopausale Therapie verbleiben. Strontiumranelat wird lediglich als Alternative erwähnt.

Die London New Drugs Group<sup>12</sup> kommt im Mai 2007 bei der Bewertung von Bisphosphonaten im Vergleich mit Strontiumranelat bezüglich der Frakturen zu der Aussage:

„There are differences between the drugs in the levels of evidence available to support their use in reducing hip fractures – most evidence exists for alendronate and risedronate.“

Im Weiteren heißt es:

„There is a substantial evidence base available to support the preferential use of alendronate 70 mg weekly as the bisphosphonate of choice in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women ...“

Die aktuelle Health-Care-Leitlinie zur Osteoporose des Institute for Clinical Systems Improvement<sup>13</sup> aus dem Jahr 2006 kommt ebenfalls zu der Auffassung, dass für Bisphosphonate die besten Daten zur Reduktion sowohl von vertebralem als auch von nichtvertebralem Frakturen vorliegen (Seite 21). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in den USA Strontiumranelat nicht zugelassen ist.

## Beschluss

Der Satz: „Strontiumranelat kann als Drittliniernalternative gelten.“ wird gestrichen.

---

11 Regional Drug and Therapeutics Centre: New Drugs Evaluation No. 69, Strontium Ranelate, May 2005, [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_69\\_Strontium\\_a.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_69_Strontium_a.pdf) [11.02.2008].

12 London New Drugs Group: APC/DTC Briefing Document: Comparison of bisphosphonates and strontium ranelate for osteoporosis, May 2007, [www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg](http://www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg)

13 ICSI Healthcare Guideline: Diagnosis and treatment of osteoporosis, [http://www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_osteoporosis\\_3.html](http://www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis_and_treatment_of_osteoporosis_3.html) [15.02.2008].

- Einwand (5):

Die SIGN-Kriterien wurden zur Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz eingeführt. Verwiesen wird auch auf die Evidenzkriterien der US Agency for Health Care Policy and Research.

Zitate 3, 7.

Stellungnahme:

Zitat 7 (SIGN. (2001) A guideline developers` handbook: systematic literature review, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)) sind die SIGN-Leitlinien zur Klassifizierung.

Zitat 3 (DVO-Leitlinie. (2006) Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. für die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose) ist die DVO-Leitlinie.

Die DVO-Leitlinie hat die SIGN-Kriterien, wie in Zitat 3 genannt, übernommen. Es handelt sich um eine ähnliche, aber nicht identische Evidenzklassifizierung, wie sie auch der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verfahrensordnung hat.

Diese Art der Klassifizierung ist für den groben Überblick sinnvoll, er sagt jedoch nichts im Detail zur weiteren Qualität der Studien, wie beispielsweise Drop-out-Quote, Qualität der Randomisierung und Verblindung, Bewertung der Outcome-Parameter hinsichtlich des Nutzens etc.

Dies wird auch deutlich an dem Cochrane-Review von O'Donnell.<sup>14</sup> Sie benutzen das „ribbon grading system“. Es beinhaltet verschiedene Kriterien wie zum Beispiel die Größe der Studien, die Verblindung, wie mit Zurücknahme des Einverständnisses und des Concealments umgegangen wird. Die Einteilung erfolgt in vier Grade, der beste ist Platin und der schlechteste Bronze. Strontiumranelat erhält den zweitschlechtesten Evidenzlevel mit Silber.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (6):

Der Arzneiverordnungs-Report 2005, 2006 und 2007 klassifizieren Strontiumranelat mit A als innovatives Präparat mit neuartigem Wirkprinzip und deutlicher therapeutischer Relevanz.

## Stellungnahme:

Unstrittig ist, dass Strontiumranelat ein neuartiges Wirkprinzip in der Osteoporosetherapie besitzt, zumindest wenn man die kürzere jüngere Zeit überblickt. An und für sich handelt es sich bei Strontium um einen altbekannten Wirkstoff.

Wie der Einwänder auf Seite 11 selbst schreibt, kann man eigentlich Strontium nicht als neuen Wirkstoff bezeichnen, da es Beschreibungen gibt, die fünfzig bis hundert Jahre alt sind zu Strontiumsalzen, wenn auch in anderen Dosierungen und zum Teil als anderes Salz.

---

14 O'Donnell, S.; Cranney, A.; Wells, G.A. et al.: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review), in: The Cochrane Library (2007) Issue 4.

Da die Osteoporose eine Erkrankung von hoher Krankheitslast ist, haben Alternativen zur Standardtherapie mit Bisphosphonaten auch therapeutische Relevanz.

Dies bedeutet aber nicht zwingend, dass ein therapeutischer Nutzen im Vergleich zu etablierten Methoden nachgewiesen ist.

In dem beigefügten Literaturzitat aus dem Arzneiverordnungs-Report 2007 wird auch lediglich auf Verordnungsdaten abgestellt und, dass Strontiumranelat seit 2005 unter den am meisten verordneten Arzneimitteln vertreten ist.

Der Einwänder gibt die Zitate 4 (Fricke, U., et al., (2005) Arzneiverordnungsreport 2005. Springer Medizin Verlag, Heidelberg), 5 (Schwabe, U. and Paffrath, D. (2006) Arzneiverordnungsreport 2006. Springer Medizin Verlag, Heidelberg), und 6 (Schwabe, U. and Paffrath, D. (2007) Arzneiverordnungsreport 2007. Springer Medizin Verlag, Heidelberg) an.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (7):

Strontiumranelat ist die einzige Substanz in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, die eine effektive Frakturratenreduktion über eine Therapiedauer von fünf Jahren im Rahmen von prospektiven klinischen a priori über diesen Zeitraum geplanten Studien mit dem Endpunkt Frakturen aufweisen kann. Die nachgewiesene Evidenz liegt für vertebrale, nichtvertebrale und für Frakturen vor. Keine vergleichbare Substanz in dieser Therapieindikation verfügt über vergleichbar breite und langjährige Evidenz.

Die Auswertung erfolgte an der gesamten Studienpopulation im Sinne einer ITT-Analyse.

Zitate 8 bis 11.

#### Stellungnahme:

Zitat 8 (Reginster, J.Y. (2006) Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti fracture efficacy over 5 Years in post menopausal osteoporotic women. Osteoporos Int, 17, S. 11 Abstract OC31):

Es handelt sich um einen Kongressabstract. Es wird beschrieben, dass nach vier Jahren die Studie im fünften Jahr dahingehend verändert wird, dass die Hälfte der Patienten in der Strontiumranelat-Gruppe Placebo erhalten und die andere Hälfte weiterhin Strontiumranelat erhält. In der TROPOS-Studie werden die Patienten über fünf Jahre insgesamt behandelt. Allerdings wurde hier die Hauptauswertung nach drei Jahren vorgenommen.

Insgesamt sind die Angaben in dem Abstract zu kurz, um valide Auskunft zu geben.

Zitat 9 (Reginster, J.Y., Brixen, K., Cormier, C. and Cannata, J. (2007) Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti fracture efficacy including hip fractures over 5 years in post menopausal osteoporotic women. Osteoporos Int, 18 (Suppl 1), S21):

Gemäß dem Zitat scheint es sich ebenfalls um einen Abstract zu handeln, er wurde nicht mitgeliefert.

Zitat 10 (Reginster, J.Y., Felsenberg, D., Boonen, S., Diez-Perez, A., Rizzoli, R., Brandi, M.L., Spector, T.D., Brixen, K., Goemaere, S., Cormier, C. et al. (2007) Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non.vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheum.): siehe unten.

Zitat 11 (Meunier, P.J. and Reginster, J.Y. (2003) Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int, 14 Suppl 3, S66-76):

Es handelt sich um das Studiendesign der TROPOS-Studie, das bereits 2003 veröffentlicht wurde, aber nicht die ausgewerteten Daten.

Zur Datenlage anderer Therapieoptionen siehe unten.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Die Effektivität ist bereits nach einem Jahr nachgewiesen, hält aber drei Jahre an und die effektive Wirksamkeit ist auch über fünf Jahre bei Patienten über achtzig Jahre nachgewiesen. Zitat 18.

## Stellungnahme:

Zitat 18 (Seeman, E., Vellas, B., Benhamou, C., Aquino, P., Semler, J., J.M., K., Hoszowski, K., Roces Varela, A., Fiore, C.E., Brixen, K. et al. (2006) Sustained 5-year vertebral and non-vertebral fracture risk reduction with Strontiumranelate in elderly women with Osteoporosis. Osteoporos Int., 18, Abstract OC 39) ist keine Vollpublikation, sondern lediglich ein Abstract.

Die TROPOS-Studie war, wie die Autoren selbst schreiben, weder geplant noch gepowert, um die Wirksamkeit bezüglich spezieller Frakturen nachzuweisen. Bei den Hüftfrakturen handelt es sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse und nicht um eine vorgeplante Auswertung.

In der EMEA-Leitlinie „Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis“, Stand: 14.12.2005, wird unter 4.3.1 festgelegt, dass vertebrale und nichtvertebrale Frakturen in verschiedenen Studien voneinander getrennt in konfirmatorischen klinischen Prüfungen untersucht werden sollen. Nichtvertebrale werden weiter spezifiziert in Hüft-, alle nichtvertebrale oder „major nonvertebral“ Frakturen.

Die EMEA versteht unter „major nonvertebral fractures“ Beckenfrakturen, distale Femur-, proximale Tibia-, multiple Rippen- und proximale Humerusfrakturen.

Demgegenüber wurden die Majorfrakturen in der TROPOS-Studie<sup>15</sup> anders definiert:

„Major nonvertebral osteoporotic fractures, defined as fractures of hip, wrist, pelvis and sacrum, ribs-sternum, clavicle, or humerus ...”

Die Majorfrakturen in der Studie entsprachen nicht der Definition der EMEA.

Darauf hinzuweisen ist, dass zu Strontiumranelat vollpublizierte Fünfjahresdaten nicht vorgelegt werden, während zum Beispiel für Alendronat Zehnjahresdaten von Bone<sup>16</sup> publiziert wurden. Es handelt sich um eine randomisierte und verblindete Studie über

---

15 Reginster, J.Y.; Seeman, E.; De Vernejoul, M.C. et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study, in: J. Clin. Endocrinol. Metab. 90 (2005), S. 2817.

16 Bone, H.G.; Hosking, D.; Devogelaer, J.-P. et al.: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women, in: N. Engl. J. Med. 350 (2004), S. 1189-1199.

volle zehn Jahre. Zusätzlich findet sich zu Alendronat noch die Extension-Phase, die so genannte FLEX-Studie, publiziert von Black<sup>17</sup>.

Mellström<sup>18</sup> publizierte Siebenjahresdaten zu Risedronat. Auch diese war eine verblindet fortgeführte Studie. Insofern liegen zu Bisphosphonaten deutlich längere Erkenntnisse vor.

Die Daten zur Hüftfraktur beruhen nicht auf einer präspezifizierten konfirmatorischen Studie, sondern lediglich auf einer Subgruppenanalyse.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (9):

Das Studienprogramm zu Strontiumranelat schloss Patienten ab der Menopause ohne Altersbegrenzung ein. Bei Patienten zwischen 50 und 65 kann bei entsprechender Indikation nach DVO mit Strontiumranelat bereits etwa die Hälfte der Wirbelfrakturen verhindert werden. Zitat 14.

#### Stellungnahme:

Zitat 14 (Roux, C., Isaia, G., Cannata, J. and Devogelaer, J.P. (2007) Strontiumranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. Ann Rheum Dis, 66, 681 (Abstract)) ist ein Kongressabstract und keine Vollpublikation.

---

17 Black, D.M.; Schwartz, A.V.; Ensrud, K.E. et al.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial, in: JAMA 296 (2006), S. 2927-2938.

18 Mellström, D.D.; Sörensen, O.H.; Goemaere, S. et al.: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis, in: Calcif. Tissue Int. 75 (2004), S. 462-468.

Die DVO-Leitlinie führt zur TROPOS-Studie aus:

„Im Verlauf von 3 Jahren kam es bei 14% der Frauen zu einer oder mehreren Wirbelkörperfrakturen. Durch Strontium Ranelat wurde die Frakturnrate auf 8% (d.h. um 45%) gesenkt, entsprechend einer Zahl von 16 Personen, um eine Fraktur zu vermeiden.“

Im Weiteren weist die DVO-Leitlinie darauf hin, dass „die einzige Studie, die diese Fragestellung (Anmerkung: Gemeint ist die Fraktursenkung bei den Schenkelhalsfrakturen) mit primärem Endpunkt und einer hohen Patientenfallzahl untersucht hat, ist die HIP-Studie bezüglich Risedronat.“

Die DVO-Leitlinie macht darauf aufmerksam, dass die HIP-Studie eine hohe Drop-out-Rate hatte und erklärt dies mit dem hohen Alter der Patienten. Sie weist im Weiteren auf die FIT-1-Studie mit Alendronat hin, in der allerdings nur eine sehr kleine Zahl von Schenkelhalsfrakturen auftrat und ebenfalls nur eine Sekundäranalyse stattfand.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (10):

Die von Beginn an geplante Subgruppenanalyse gepoolter Daten aus den Phase-III-Studien TROPOS und SOTI schlossen fast 1500 Patienten zwischen 80 und 100 Jahren ein (Zitate 15 und 16) und belegen die rasche und anhaltende Effektivität in der Fraktur-reduktion vertebral, peripher und an der Hüfte, unabhängig vom Alter der Patientin, und weiterer individueller Risikofaktoren (Zitate 8 bis 10, 12, 13, 16 und 17).

## Stellungnahme:

Zitat 8 (Reginster, J.Y. (2006) Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti fracture efficacy over 5 Years in post menopausal osteoporotic women. Osteoporos Int, 17, S. 11 Abstract OC31) siehe oben.

Zitat 9 (Reginster, J.Y., Brixen, K., Cormier, C. and Cannata, J. (2007) Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti fracture efficacy including hip fractures over 5 years in post menopausal osteoporotic women. Osteoporos Int, 18 (Suppl 1), S21) fehlt.

Zitat 10 (Reginster, J.Y., Felsenberg, D., Boonen, S., Diez-Perez, A., Rizzoli, R., Brandi, M.L., Spector, T.D., Brixen, K., Goemaere, S., Cormier, C. et al. (2007) Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheum.) ist eine von Servier unterstützte Studie, die hiernach zur Publikation eingereicht ist, aber (noch) nicht veröffentlicht ist. Es handelt sich um die Fünfjahresdaten der TROPOS-Studie. Auch nach fünf Jahren waren nichtvertebrale Frakturen in der gesamten Gruppe gegenüber Placebo signifikant reduziert, 18,6 % versus 20,9 %, RR 0,85 [95%-CI 0,73; 0,99],  $p = 0,032$ . Die „Number needed to treat“ für nichtvertebrale Frakturen wird mit 44 angegeben. Hüftfrakturen werden unter Strontiumranelat mit 93 und unter Placebo mit 103 angegeben, dies war nicht statistisch signifikant.

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse bezüglich der Hüftfrakturen. Wie die Autoren selbst schreiben, ist diese Post-hoc-Analyse eine Beeinträchtigung dieser Studie, die auf Wunsch der EMEA durchgeführt wurde. Außerdem weisen die Autoren darauf hin, dass 65 % der Patientinnen die ersten drei Jahre vollendet haben und lediglich 53 % fünf Jahre, sodass die totale Drop-out-Quote bei 47 % liegt und damit vergleichsweise hoch ist.

Zitat 12 (Meunier, P.J., Roux, C., Seeman, E., Ortolani, S., Badurski, J.E., Spector, T.D., Cannata, J., Balogh, A., Lemmel, E.M., Pors-Nielsen, S. et al. (2004) The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women With Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine, 350, 459-468) ist die SOTI-Studie und

Zitat 13 (Reginster, J.Y. (2005) Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS Study. J Clin Endocrinol Metab, 90, 2816-2822) die TROPOS-Studie.

Zitat 15 (Seeman, E., et al. (2006) Strontium ranelate reduces the risk of fracture in elderly women with osteoporosis in the first year of treatment. Osteoporos Int, 17, 7 Abstract OC21) ist keine Vollpublikation, sondern lediglich ein Abstract.

Zitat 16 (Seeman, E., Vellas, B., Benhamou, C. and et al. (2006) Strontium ranelate reduces risk of vertebral and nonvertebral fractures in women aged eighty years and older. J Bone Miner Res, 21, 1113-1120) ist die Metaanalyse der TROPOS- und SOTI-Studie. Die Fragestellung der gepoolten Analyse war die vertebrale Wirksamkeit aller randomisierten Studien. Für diesen Outcome-Parameter erfolgte die Analyse. Insofern waren die vom Einwänder angegebenen Outcome-Parameter in beiden Studien nicht primärer Auswertungspunkt.

In der SOTI-Studie wurde jährlich die Wirbelsäule geröntgt und neue Wirbelsäulenfrakturen radiologisch verifiziert. In der TROPOS-Studie dagegen waren nicht die vertebrealen Frakturen der primärer Auswertungspunkt (anders als in SOTI), sondern die nichtvertebralen Frakturen. Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule waren von daher nicht zwingend vorgeschrieben. Insgesamt wurden sie in einer Subgruppe von 3640 Patienten, das sind 41 % der Patientinnen, jährlich erhoben.

Unter diesem Gesichtspunkt ist eine Metaanalyse beider Studien zu neuen Wirbelsäulenfrakturen problematisch.

Zitat 17 (Roux, C., Reginster, J.Y., Fechtenbaum, J., Kolta, S., Sawicki, A., Tulassay, Z., Luisetto, G., Padrino, J.M., Doyle, D., Prince, R. et al. (2006) Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. J Bone Miner Res, 21, 536-542) ist ebenfalls eine gepoolte Datenanalyse der SOTI- und TROPOS-Studie mit gleicher Fragestellung sowie

darüber hinaus die Homogenität des Behandlungseffektes über Patienten mit verschiedenen Risiken. Aus der Publikation geht nicht hervor, dass es sich um eine geplante und auch verblindete Analyse handelt, vielmehr handelt es sich um eine typische Subgruppenanalyse, deren Verlässlichkeit aus biometrischer Sicht eingeschränkt ist.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (11):

Strontiumranelat ist das einzige Osteoporosemedikament, für das in randomisierten prospektiven klinischen Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen wurde, die früh einsetzt und anhaltend nachweisbar ist. Zitate 19 bis 21.

## Stellungnahme:

Zitat 19 (Marquis, P., P. Cialdella, C. De la Loge. (2001) Development and validation of a specific quality of life module in post-menopausal women with osteoporosis: the QUALIOST. Quality of Life Research, 10, 555-566):

Wie der Titel bereits sagt, ist die Entwicklung und Validierung des Lebensqualitätstest QUALIOST™ Ziel der Untersuchung. Ergebnisse werden nicht berichtet.

Zitat 20 (Marquis, P. e.a. (2005) Beneficial effects of Strontium ranelate on the quality of life in patients with vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int., S.54 Abstract P223) ist keine Vollpublikation, sondern ein Abstract.

Zitat 21 (Marquis, P., Roux, C., Diaz-Curiel, M. and et al. (2007) Long-term beneficial effects of strontium ranelate on the quality of life in patients with vertebral osteoporosis (SOTI study). Osteoporos Int, 18, P296 S. 123) ist ebenfalls ein Abstract.

Der Cochrane-Review, der zuletzt aktualisiert am 22. August 2006 wurde, kommt zu dem Ergebnis:

„The results are not within the published literature however, ...”<sup>19</sup>

Die Aussage des Einwänders ist nicht substantiiert.

#### Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (12):

Der Zusatznutzen von Strontiumranelat im Vergleich zu anderen Osteoporosetherapeutika besteht somit in der umfassenden und langfristig belegten Evidenz hinsichtlich klinisch relevanter Frakturreduktionen an allen typischen Lokalisationen, nachgewiesen über fünf Jahre mit dem Endpunkt Frakturen anhand von ITT-Analysen.

Zitat 9.

#### Stellungnahme:

Zitat 9 (Reginster, J.Y., Brixen, K., Cormier, C. and Cannata, J. (2007) Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti fracture efficacy including hip fractures over 5 years in post menopausal osteoporotic women. Osteoporos Int, 18 (Suppl 1), S21): Wie ausgeführt, fehlt das Zitat 9.

---

19 O'Donnell, S.; Cranney, A.; Wells, G.A. et al.: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review), in: The Cochrane Library (2007) Issue 4.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (13):

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Osteoporosetherapie hinsichtlich der Studienlage und Evidenz zur Frakturreduktion.

	Vertebral	Hüfte	Peripher	Ältere > 80 Jahre	Therapiedauer zur Fx-Reduktion Placebokontrolliert	5 Jahres Daten vs. Placebo -vertebral - Hüfte -peripher
<b>Strontiumranelat</b> <sup>1</sup>	√ (A)	√	√ (A)	V: JA√ P: JA√	0 – 5 J. [4932]	V: JA√ P: JA√ H:JA√
<b>Alendronat</b> <sup>2</sup>	√ (A)	√	√ (A)		0 – 4 J. [4432]	
<b>Risedronat</b> <sup>3</sup>	√ (A)	√	√ (A)	V: JA√ P: NEIN√	0 – 3 J. [3674] 4.+5. J. [256] 6.+7. J. [164]	
<b>Ibandronat</b> <sup>4</sup>	√ (A)				0 – 3 J. [2946]	
<b>Zoledronat</b> <sup>5</sup>	√	√	√		0 – 3 J. [7765]	
<b>Raloxifen</b> <sup>6</sup>	√ (A)				0 – 4 J- [7705] 0 – 8 J. [4011]	
<b>Teriparatid</b> <sup>7</sup>	√ (A)		√ (B)		21 Monate	

Abkürzungen: V: vertebral P: peripher H: Hüfte (A) / (B) : Klassifikation nach DVQLeitlinie 2006

Literatur:

1 Meunier, 2004; Reginster, 2005; Reginster, 2006; Reginster, 2007; Reginster, 2007; Seeman, 2006; Fachinformation Protelos®.

2 Cummings, 1998; Black,1996; Pols, 1999; Ensrud 2004; Bone,2005; FI Fosamax®70mg (2/2007); FI Fosamax® 10mg (5/2006).

3 Harris, 1999, Reginster 2000; Mc Clung, 2001; Sorensen, 2003; Mellstrom, 2004; FI Actonel® 35mg (1/2007).

4 Chestnut, 2004; Fachinformation Bonviva® 150mg (10/2006).

5 Black, 2007; Fachinformation Aclasta® 5 mg (8/2007).

6 Delmas, 2002; Siris, 2005; Fachinformation Evista® (5/2007).

7 Neer, 2001; Fachinformation Forsteo® (8/2007)

### Stellungnahme:

Zu Strontiumranelat ist festzuhalten dass die Risikoreduktion vertebraler Frakturen in der SOTI-Studie einwandfrei nachgewiesen ist und unumstritten ist, während die Datenlage zu Hüftfrakturen aus der TROPOS-Studie stammt. In dieser wird auf Seite 2818 ausgeführt:

„The RR of experiencing a hip fracture in the ITT population was reduced by 15 % but this figure did not reach statistical significance, as the study was not designed nor powered for this parameter.”

Lediglich eine nachträglich gebildete Subgruppenanalyse von Frauen über 74 Jahre mit einem Knochendichte-T-Score von  $\leq -3$  wurde eine 36%ige Reduktion der Hüftfrakturen gefunden (RR = 0,64, 95%-CI (0,412; 0,997),  $p = 0,046$ ). Damit nähert sich das Konfidenzintervall der 1.

Die Fünfjahresdaten sind zurzeit nicht publiziert. Aus der eingereichten Veröffentlichung ergeben sich aber für die Hüftfrakturen auch nur in der nachträglich gebildeten Subgruppe statistisch signifikante Ergebnisse.

Ein heutigen biometrischen Standards entsprechender und der EMEA-Leitlinie folgender Beleg für die Risikoreduktion von Hüftfrakturen steht für Strontium zurzeit aus.

Zu Alendronat gibt es neuere Studien mit längerer Dauer (Black 2006<sup>20</sup> und Bone 2004<sup>21</sup>), die der Einwänder in die Tabelle nicht aufgenommen hat, obgleich er sie einreicht.

In der mitgereichten, aber nicht in die Tabelle aufgenommene Arbeit von Bone (Zitat 28: Bone, H.G., D. Hosking, et al. (2004) Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*, 350, 1189-1199) wird über **Zehnjahresdaten** berichtet, das Gleiche gilt für Black 2006. Dies führt dazu, dass die angegebenen Zahlen in der Tabelle ohne nähere Erläuterung als erweiterungsbedürftig zu betrachten sind.

Die vom Einwänder selbst eingereichte Arbeit von Ensrud (Zitat 27. Ensrud, K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A., Black, D.M. and al., e. (2004) Randomized Trial of Effect of Alendronate Continuation versus Discontinuation in Women with low BMD: Results from the Fracture Intervention Trial Long\_Term Extension. *J Bone Miner Res*, 19, 1259-1269) beschreibt ebenfalls eine Studie mit Alendronat über **zehn** Jahre. Insofern sind die Zahlenangaben zumindest als unvollständig zu bezeichnen

Für Risedronat wird das Zitat 31 (Harris, S.T., N. B., Watts, et al. (1999) Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *JAMA*, 282, 1344-1352), eine randomisierte, placebokontrollierte Studie über drei Jahre an Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose, die jünger als 85 Jahre waren, benannt sowie die Studie von Reginster (Zitat 32: Reginster, J.Y., et al. (2000) Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 11, 83-91) mit

---

20 Black, D.M.; Schwartz, A.V.; Ensrud, K.E. et al.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial, in: *JAMA* 296 (2006), S. 2927-2938.

21 Bone, H.G.; Hosking, D.; Devogelaer, J.-P. et al.: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women, in: *N. Engl. J. Med.* 350 (2004), S. 1189-1199.

Risedronat, ebenfalls über drei Jahre, bei Patientinnen unter 85 Jahre und die Studie von McClung (Zitat 33: McClung, M., P. Geusens, et al. (2001) Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. N Engl J Med, 344, 333-340) bei Patientinnen zwischen 70 und 79 Jahren beziehungsweise über 80 Jahre, die über insgesamt drei Jahre durchgeführt wurde. Außerdem wird die Studie von Sorensen (Zitat 34: Sorensen, O.H. and Crawford, G.M.e.a. (2003) Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebocontrolled clinical experience. Bone, 32, 120-126) hier benannt, in der Risedronat über **fünf** Jahre untersucht wurde. In dieser Extensionsstudie wurde die Verblindung aufrechterhalten.

Als Zitat 35 (Mellstrom, D.D. and Sorensen, O.H.e.a. (2004) Treatment with Risedronate in Women with postmenopausal Osteoporosis. Calcif Tissue Int, 75, 462-468) wird die Publikation von Mellström eingereicht, hier wurde über **sieben** Jahre Risedronat bei Patientinnen unter 85 Jahren untersucht. In der beigefügten Fachinformation zu Actonel (Zitat 36: Fachinformation. (2007) Actonel 35 mg) werden die Studiendaten kurz referiert, hier wird auch festgehalten, dass Patienten unter 85 Jahre sowie älter als 70 Jahre in jeweils zwei placebokontrollierte Studien aufgenommen wurden.

Insofern gibt es Wirkstoffe, die über einen längeren Zeitraum als Strontiumranelat untersucht wurden und bei denen Daten ebenfalls an älteren Patientinnen erhoben wurden.

Die Leitlinie der Universität von Michigan<sup>22</sup> aus Juli 2005 führt zu Bisphosphonaten aus:

„Bisphosphonates have been studied in multiple, large randomized controlled trials, involving in all more than 10,000 people. Among all treatments for osteoporosis, the strongest data for reduction of fracture risk are for these agents, including both alendronate and risedronate in postmenopausal women, men, and in the setting of glucocorticoid use.”

---

22 University of Michigan: Osteoporosis: prevention and treatment, <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteoporosis05.pdf> [15.02.2008]

Zu Ibandronat wird eine Studie vom Stellungnehmer zitiert, die von Chesnut 2004, Zitat 37 (Chesnut, C.H., 3rd, Skag, A., Christiansen, C., Recker R., Stakkestad, J.A. and al., e. (2004) Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. JBMR, 19, 1241-1249). Es handelt sich um eine Vierjahresstudie, die placebokontrolliert bei Patienten zwischen 55 und 80 Jahren durchgeführt wurde. In der Fachinformation zu Bonviva (Zitat 38: Fachinformation. (2006) Bonviva 3 mg) wird das Anwendungsgebiet unter anderem wie folgt genannt:

„Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.“

Zu Zoledronsäure wird Zitat 39 (Black, D.M., Delmas, P. and Eastell R., e.a. (2007) Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine, 356, 1809-1822) vom Einwänder eingereicht. Intravenöse, einmal jährliche Zoledronsäure wurde bei Patienten zwischen 65 und 89 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose gegeben. Ausgewertet wurden Dreijahresdaten. Die primären Endpunkte „morphometrische Wirbelsäulenfrakturen“ und „Hüftfrakturen“ waren beide statistisch signifikant (Wirbelsäulenfrakturen 310 unter Placobo und 92 unter Zoledronsäure, Hüftfrakturen 88 zu 52,  $p < 0,001$  beziehungsweise 0,002).

Die Bewertung zu Zoledronsäure in der Tabelle ist korrekt. Entsprechend dieser Daten ist Aclasta zugelassen für die „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko für Frakturen“. Die Fachinformation (Zitat 40: Fachinformation. (2007) Aclasta 5 mg) beschreibt die Effekte auf morphometrische Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen sowie auf alle klinischen Faktoren neben weiteren Parametern, wie zum Beispiel Knochenhistologie etc.

Die erste Publikation der MORE-Studie ist von Ettinger, Zitat 54 (Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H. and et al. (1999) Reduction of vertebral Fracture Risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA, 282, 637-645), die beigefügt wurde, allerdings unter der Tabelle nicht zitiert wurde. Die Achtjahresdaten, die in der Tabelle referiert wurden, dürften von Siris, mitgeliefertes Zitat 42 (Siris, E.S., Harris,

S.T. and Eastell R., e.a. (2005) Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. J Bone Miner Res, 20, 1514-1524), stammen.

In der Fachinformation zu Evista (Zitat 43: Fachinformation. (2007) Evista) wird dies auch sachgerecht wiedergegeben, indem das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben wird:

„... zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

Es wurde eine signifikante Verminderung der Inzidenz von vertebralem Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.“

Zu Teriparatid wird die Studie von Neer referiert (Zitat 44: Neer, R.M., C.D. Arnaud, et al. (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 344, 1434-1341), siehe hierzu auch Therapiehinweis zu Teriparatid. Wie bekannt, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden, da im Tierversuch Sarkome nachgewiesen wurden.

Das Anwendungsgebiet wird in der Fachinformation von Forsteo (Zitat 45: Fachinformation. (2007) Forsteo) bei der postmenopausalen Osteoporose und jetzt auch bei Männern mit hohem Frakturrisiko wie folgt unter 4.1 Anwendungsgebiete ergänzt:

„Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.“

Zusammenfassend fällt in der vom Einwänder erstellten Tabelle auf, dass die Angaben zu Bisphosphonaten unvollständig sind.

Die Leitlinie des Institute for Clinical Systems Improvement<sup>23</sup> aus dem Jahr 2006, die auch zu Strontiumranelat unter anderem Stellung nimmt, führt unter „Key points“ auf Seite 21 zur Pharmakotherapie aus:

- „• Bisphosphonates have the strongest data showing risk reductions in both vertebral and non-vertebral fractures.
- Estrogen is considered first-line therapy for the prevention of osteoporosis in prematurely menopausal women under the age of 50.
- Anabolic therapy with parathyroid hormone is indicated for patients with particularly high risk for future fracture, and data shows reduction in vertebral and non-vertebral fracture.
- Nasal calcitonin is not considered a first-line treatment for osteoporosis, but may be useful in some populations.
- SERM treatment with raloxifene has shown vertebral fracture risk reduction in postmenopausal osteoporosis.”

Auf der darauf folgenden Seite findet sich Folgendes:

### „Osteoporosis Treatment

Bisphosphonates have the strongest data showing risk reductions in both vertebral, hip, and other nonvertebral fractures. Other treatments include raloxifene (...) and calcitonin.

Parathyroid hormone 1-34 (teriparatide) (PTH) is used for patients at highest risk for fracture. It could be first-line therapy for those patients.“

---

23 ICSI Healthcare Guideline: Diagnosis and treatment of osteoporosis, [http://www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_osteoporosis\\_3.html](http://www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis_and_treatment_of_osteoporosis_3.html) [15.02.2008].

Dass die besten Daten zu Bisphosphonaten existieren und, wie bereits in der Leitlinie von Michigan ausgeführt, hier insbesondere zu Alendronat und Risedronat, ist in der Literatur unumstritten. So kommt zum Beispiel die London New Drugs Group im Mai 2007 bezüglich eines Vergleiches zwischen Bisphosphonat und Strontiumranelat für die Behandlung der Osteoporose unter dem Kapitel „Rational drug selection for treatment and prevention of postmenopausal osteoporosi “ zu der Schlussfolgerung (Seite 7):

„...alendronate is the most suitable drug followed by risedronate, raloxifene and etidronate“<sup>24</sup>

Bei einem Vergleich von Bisphosphonaten und Strontium wird in der Zusammenfassung ausgeführt:

- ... There are differences between the drugs in the levels of evidence available to support their use in reducing hip fractures – most evidence exists for alendronate and risedronate. ...
- There is a substantial evidence base available to support the preferential use of alendronate 70 mg weekly as the bisphosphonate of choice in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women ...”

Zusammenfassend bedarf die angeführte Tabelle des Einwänders bei mehreren Wirkstoffen einer Erweiterung und die Angaben zur Senkung des Risikos zu Hüftfrakturen sind, da sie lediglich auf einer nachträglichen Subgruppenanalyse beruhen zu relativieren.

Darüber hinaus besteht ein grundsätzlicher Mangel bei einer solchen vergleichenden Darstellung, wie sie vom Einwänder gewählt wurde. Bei der postmenopausalen Osteo-

---

<sup>24</sup> London New Drugs Group: APC/DTC Briefing Document: Comparison of bisphosphonates and strontium ranelate for osteoporosis, May 2007, [www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg](http://www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg)

porose gibt eine Vielzahl von Faktoren, die das Risiko von Frakturen beeinflussen, wie zum Beispiel Alter, Rasse, früher erlittene osteoporotische Frakturen etc.

Als Beispiel kann eine der Berechnungsmöglichkeiten herangezogen werden:25

**Table 1. How to calculate the SCORE index**

<p>1. Race (black = 0; all others = 5 points)</p> <p>2. Rheumatoid arthritis = 4 points</p> <p>3. History of fractures after age 45 (4 points for each type of fracture—i.e., hip, wrist, etc.—to a maximum of 12 points)</p> <p>4. Age (3 x the first digit in years)</p> <p>5. Estrogen therapy (1 point if never received estrogen therapy at any time)</p> <p>6. Weight (-1 x patient weight in pounds /10, truncated to the integer)</p> <p>The index is obtained by adding the numbers for each category. The suggested threshold is 6.</p> <p>Thus, for a 56-year-old white female weighing 132 pounds (60 kg) and with a previous wrist fracture and some short-term estrogen therapy, the SCORE index is calculated as:</p> <p>1. = 5 2. = 0 3. = 4 4. = 15 5. = 0 6. = -13</p> <p><b>Total = 11 (positive)</b></p>
--

Als Illustration kann auch die Darstellung von CADTH26 für Alendronat herangezogen werden:

---

26 Wells, G.A.; Cranney, A.; Boucher, M. et al.: Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis [Technology report No. 69], Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.

## APPENDIX 13: Five-year FI-specific Risk of Fracture after Alendronate (10 mg)

Fracture Site Prevention RR (95%CI)	Fracture Index	Risk of Fracture (untreated)	Risk of Fracture (treated)	RRR	ARR	NNT
Vertebral Primary 0.55 (0.38; 0.80)	1 to 2	1.2%	0.7%	0.45	0.5%	200
	3 to 4	2.5%	1.4%	0.45	1.1%	91
	5	5.3%	2.9%	0.45	2.4%	42
	6 to 7	7.1%	3.9%	0.45	3.2%	31
	8 to 13	11.2%	6.2%	0.45	5.0%	20
Vertebral Secondary 0.55 (0.43; 0.69)	1 to 2	1.2%	0.7%	0.45	0.5%	200
	3 to 4	2.5%	1.4%	0.45	1.1%	91
	5	5.3%	2.9%	0.45	2.4%	42
	6 to 7	7.1%	3.9%	0.45	3.2%	31
	8 to 13	11.2%	6.2%	0.45	5.0%	20
Non-vertebral Secondary 0.77 (0.64; 0.92)	1 to 2	8.6%	6.6%	0.23	2.0%	50
	3 to 4	13.1%	10.1%	0.23	3.0%	33
	5	16.5%	12.7%	0.23	3.8%	26
	6 to 7	19.8%	15.2%	0.23	4.6%	22
	8 to 13	27.5%	21.2%	0.23	6.3%	16
Hip Secondary 0.47 (0.26; 0.85)	1 to 2	0.4%	0.2%	0.53	0.2%	500
	3 to 4	0.9%	0.4%	0.53	0.5%	200
	5	1.9%	0.9%	0.53	1.0%	100
	6 to 7	3.9%	1.8%	0.53	2.1%	48
	8 to 13	8.7%	4.1%	0.53	4.6%	22

RR=relative risk; CI=confidence interval; RRR=relative risk reduction; ARR=absolute risk reduction; NNT= number needed to treat

Allein diese (unvollständigen) Auflistungen machen deutlich, dass für eine solide Abschätzung der klinischen Effekte der unterschiedlichen Wirkstoffe direkt vergleichende Untersuchungen in parallelen Gruppen (Head-to-head-Studien) unverzichtbar sind.

### Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (14):

Des Weiteren ist die Frakturreduktion für alle betroffenen Altersgruppen nachgewiesen. Frakturdaten liegen für Frauen zwischen 50 und 65 Jahren und für Patienten älter als 80 Jahre vor. Hierzu wird verwiesen auf die Zitate 14, 16 und 18.

#### Stellungnahme:

Zu den Zitaten 14 (Roux, C., Isaia, G., Cannata, J. and Devogelaer, J.P. (2007) Strontiumranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 66, 681 (Abstract).), 16 (Seeman, E., Vellas, B., Benhamou, C. and et al. (2006) Strontium ranelate reduces risk of vertebral and nonvertebral fractures in women aged eighty years and older. *J Bone Miner Res*, 21, 1113-1120) und 18 (Seeman, E., Vellas, B., Benhamou, C., Aquino, P., Semler, J., J.M., K., Hozowski, K., Roces Varela, A., Fiore, C.E., Brixen, K. et al. (2006) Sustained 5-year vertebral and non-vertebral fracture risk reduction with Strontiumranelate in elderly women with Osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 18, Abstract OC 39) siehe oben.

Wie bereits oben ausgeführt, gibt es zahlreiche Studien mit anderen Wirkstoffen zu älteren Patienten, sodass keineswegs Strontiumranelat nur in dieser Altersgruppe evaluiert wurde.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (15):

Aufgrund des dualen Wirkmechanismus kommt es unter Strontiumranelat zu einer Verminderung des Knochenabbaus und gleichzeitig zur Bildung von neuem, physiologisch mineralisiertem lamellären Knochen. Zitate 46 und 47.

#### Stellungnahme:

Bei Zitat 46 (Boivin, G., Farlay D., Simi C. and Meunier, P.J. (2006) Bone strontium distribution and degree of mineralization of bone after 2 and 3 years of treatment with stron-

tium ranelate in postmenopausal osteoporotic women. Calcif Tissue Int, ECTS) handelt es sich nicht um eine Vollpublikation, sondern um einen Abstract. Berichtet wird über eine Phase-II-Studie mit verschiedenen Dosen von Strontiumranelat, Fallzahl acht Patienten und 15 Patienten aus der SOTI- beziehungsweise TROPOS-Studie. Analysiert wurde die Strontiumaufnahme und -verteilung sowie Parameter, die die Mineralisation angehen.

Insgesamt ist Zitat 46 nicht geeignet, verlässlich die gemachten Aussagen zu untermauern.

Zitat 47 (Meunier, P.J., Arlot, M.E., et al. (2006) How to rebalance bone turnover in favor of formation. Osteoporos Int, 17, S. 114 Abstract SY414) ist ebenfalls nur ein Abstract. Es handelt sich um histomorphometrische Analysen transiliakalischer Knochenbiopsien aus drei verschiedenen Studien an insgesamt 49 behandelten und 89 unbehandelten Patienten. Auch dieser Abstract ist leider zu kurz, um daraus verlässliche Schlüsse zu ziehen. In der Fachinformation zu Protelos, Stand 2007, wird ausgeführt:

„Bei Beckenkammbiopsien, die nach bis zu 60 Monaten Therapie mit Strontiumranelat (2 g/Tag) in Phase III Studien genommen wurden, wurden keine nachteiligen Effekte auf Knochenqualität oder Mineralisierung beobachtet.“

Im Weiteren wird auf biochemische Marker der Knochenbildung hingewiesen. Aus den vorgelegten Texten ergibt sich keine Änderung.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (16):

Die nachgewiesene Wirksamkeit in der TROPOS-Studie wird als fraglich dargestellt. Das klinische Studienprogramm umfasst die beiden großen Studien SOTI (n = 1649)

und TROPOS (n = 5091) mit insgesamt 6740 randomisierten Patienten (nicht 60.740 wie im Bericht erwähnt).

#### Stellungnahme:

Dem Einwänder muss gedankt werden für seinen sachdienlichen Hinweis, hier hat sich ein Fehler eingeschlichen, die Zahl ist unter dem Kapitel „Wirksamkeit“ zu korrigieren.

#### Beschluss

„Insgesamt wurden 6.740 (73 %) in beiden Studien randomisiert. Die SOTI-Studie wurde ...“

- Einwand (17):

Die Wirksamkeit von Strontiumranelat auf periphere Frakturen wurde erstmals in einer Studie zur Osteoporosetherapie als primärer Endpunkt der TROPOS-Studie untersucht und es wurde eine signifikante Frakturreduktion belegt. In der Auswertung der von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA geforderten und als relevant eingestuften Gruppe der Frauen über 74 Jahre wurde für Strontiumranelat eine signifikante Risikoreduktion um -36 % an der Hüfte nachgewiesen. Verwiesen wird auf Zitat 13.

#### Stellungnahme:

Wie bereits zuvor ausgeführt, war das primäre Ziel der TROPOS-Studie (Zitat 13: Reingster, J.Y. (2005) Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS Study. J Clin Endocrinol Metab, 90, 2816-2822) die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen.

„Fractures of the coccyx, skull, jaw, face, phalanx (...), and ankle were not regarded as being related to osteoporosis and were not considered.

Major nonvertebral osteoporotic fractures, defined as fractures of hip, wrist, pelvis and sacrum, ribs-sternum, clavicle, or humerus, were analyzed as a predetermined secondary end point ...”<sup>27</sup>

Die EMEA führt in ihrer Guidance unter 4.3.1 aus, dass vertebrale Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen („hip, all non-vertebral or major non-vertebral“) separat in konfirmatorischen Studien untersucht werden sollen. Unter „major non-vertebral“ werden diese definiert in Kapitel 2 als „pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus and hip“. Unter diesen Aspekten ist keiner der von der EMEA vorgesehenen primären nicht-vertebralen Endpunkte in der Studie formuliert worden. Unzweifelhaft handelt es sich bei der Gruppe der Frauen über 74 Jahre mit einer Femorhals-Knochendichte mit einem T-Score von  $\leq -3$  um eine Hochrisikogruppe. Hierfür wurde eine Post-hoc-Subgruppenanalyse durchgeführt. Post-hoc-Subgruppenanalysen sind bezüglich der Verlässlichkeit ihrer Aussagen eingeschränkt.

Die Aussage, dass es sich um die einzige Studie handelt, die als primären Auswertungspunkt periphere Frakturen wählt, trifft nicht zu.

Zum Beispiel heißt es in der Publikation der Studie von Black zu Zoledronsäure auf Seite 1811:

### **„End Points**

The primary end points were new vertebral fractures (...) and hip fracture (...). Secondary efficacy end points included ...”

Diese Arbeit wird als Zitat 39 (Black, D.M., Delmas, P. and Eastell R., e.a. (2007) Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine, 356, 1809-1822) selbst vom Einwänder aufgeführt.

---

<sup>27</sup> Reginster, J.Y.; Seeman, E.; De Vernejoul, M.C. et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study, in: J. Clin. Endocrinol. Metab. 90 (2005), S. 2817.

In der Veröffentlichung der Studie von McClung, Zitat 33 (McClung, M., P. Geusens, et al. (2001) Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. N Engl J Med, 344, 333-340) war der primäre Outcome-Parameter Hüftfrakturen (Seite 334): „The primary end point was the incidence of radiographically confirmed hip fractures.“

Diese Studie wurde vom Einwänder selbst eingereicht.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (18):

Die nachgewiesene signifikante Reduktion von Hüftfrakturen wurde über fünf Jahre in der gesamten ITT-Population bestätigt. Dies ist im Hinblick auf hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Hüftfrakturen sowohl für die Patienten als auch für das Sozialsystem von enormer Bedeutung und in der Osteoporosetherapie bislang über diesen Zeitraum von keinem Medikament belegt. Aufgrund der Studienlage besteht somit eine hohe Evidenz für eine effektive Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen einschließlich Hüftfrakturen.

Zitate 9 und 10, 1 und 2 sowie Tabelle 5.

## Stellungnahme:

Eine signifikante Reduktion von Hüftfrakturen wurde in der Gesamtpopulation der TROPOS-Studie nicht nachgewiesen. In der Originalstudie heißt es auf Seite 2818:

„The RR of experiencing a hip fracture in the ITT population was reduced by 15 % but this figure did not reach statistical significance, as the study was not designed nor powered for this parameter.“

Darüber hinaus handelt es sich zwar um eine Fünfjahresstudie, die Ergebnisse liegen jedoch nur für drei Jahre vor. Das Zitat 9 (Reginster, J.Y., Brixen, K., Cormier, C. and Cannata, J. (2007) Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti fracture efficacy including hip fractures over 5 years in post menopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 18 (Suppl 1), S21) fehlt und ist nach der Zitierweise lediglich ein Abstract. Das Zitat 10 (Reginster, J.Y., Felsenberg, D., Boonen, S., Diez-Perez, A., Rizzoli, R., Brandi, M.L., Spector, T.D., Brixen, K., Goemaere, S., Cormier, C. et al. (2007) Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheum.*) wurde beigefügt, ist jedoch ebenfalls keine Vollpublikation, sondern ein Manuskript. Nach einer Recherche am 20.02.2008 auf der Webseite der Zeitschrift ist die Studie zurzeit noch nicht publiziert, sie ist am 01.08.2007 eingereicht.

In diesem Manuskript wurde die Hüftfraktur nicht für die gesamte ITT-Population ausgewertet, sondern nur für die post hoc gebildete Subgruppe. Damit ist in biometrischer Hinsicht die Belastbarkeit des Ergebnisses eingeschränkt.

Die Scientific Discussion der EMEA wird als Zitat 1 und Zitat 2 aufgeführt. In der Scientific Discussion findet sich auf Seite 18 Folgendes:

„In an a-posteriori analysis of patients from the pooled SOTI and TROPOS studies with baseline lumbar spine and/ or femoral neck BMD in the osteopenic range and without prevalent fracture but with at least one additional risk factor for fracture (N=176), PROTELOS reduced the risk of a first vertebral fracture by 72% over 3 years (incidence of vertebral fracture 3.6% with strontium ranelate vs. 12.0% with placebo). Even if the findings refer to *post hoc* analysis and to a small subset of the study population, additional analyses of different population cuts presented with the applicant's response support their relevance, and it is considered acceptable to mention these data in the pharmacodynamic section of the SPC.”

Insofern gibt die EMEA die Datenlage sachgerecht wieder.

Die angefügte Tabelle 5 stellt bei Hüftfrakturen lediglich auf die Untergruppe ab. Korrekt müsste die Tabelle wie folgt aussehen:

Frakturen	Placebo	Strontium- ranelat	RRR	RR	95%KI	p-Wert / NNT
Ergebnisse aus der TROPOS-Studie nach 3 Jahren						
nicht-vertebrale Frakturen (primärer Auswertungspunkt)	12,9	11,1	16 %	0,84	[0,702-0,955]	p = 0,04
neue vertebrale Frakturen <sup>28</sup>	14	7,7	39 %	0,61	[0,51-0,73]	p < 0,001
Hüftfrakturen (ITT-Population)			15 %	0,85	[0,61-1,19]	nicht signifikant
Hüftfrakturen in der Subgruppe <sup>29</sup>			36 %	0,64	[0,412-0,997]	p = 0,046

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (19):

---

28 Vertebrale Frakturen wurden nur bei 71 % radiologisch gesichert.

29 Frauen ≥ 74 J., Femurhals-BM-T-Score ≤ -3, nachträglich gebildete Gruppe.

---

Die Daten zu Hüftfrakturen wurden wegen der Post-hoc-Analyse der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko angezweifelt, obgleich sie den CHMP-Empfehlungen entsprechen und es zum Zeitpunkt der Studienplanung 1996 abweichende Anforderungen an Osteoporosemedikamente gab. Die abschließende Bewertung der gesamten Datenlage und die Einschätzung des CHMP führte dazu, dass die Zulassung erteilt wurde.

#### Stellungnahme:

Dies ist korrekt, die EMEA hat die Post-hoc-Analyse angefordert und darauf aufbauend eine Zulassung erteilt.

Unabhängig davon bleibt aber die biometrische Belastbarkeit solcher Analysen eingeschränkt.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (20):

Obwohl keine direkt vergleichenden Studien zwischen unterschiedlichen Medikamenten zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose existieren, zeigt die Number needed to treat (NNT), dass Strontiumranelat durchweg eine hohe Effektivität im Vergleich zu anderen Medikamenten hat.

Der Einwänder führt dann eine Tabelle an, deren wesentliche Grundlage die Literatur von Tabelle 3 ist.

#### Stellungnahme:

Wie bereits oben ausgeführt, ist die Tabelle unvollständig bezüglich der Literatur.

Darüber hinaus können wegen der vielfältigen, das Osteoporoserisiko beeinflussenden Faktoren diese am besten kontrolliert werden durch direkt vergleichende Studien in adäquatem Design. Bei Einschluss unterschiedlicher Studienpopulationen mit damit unterschiedlichem Risiko sowie unterschiedlichen Definitionen von vertebralem und nicht-vertebralem Frakturen, unterschiedlichen Drop-out-Raten, unterschiedlichen Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden, und Einschluss von Menschen unterschiedlicher Rasse in unterschiedlichem Ausmaße kann dies zu einer Verzerrung führen.

Das australische Rational Assessment of Drug and Research des National Prescribing Service Ltd. hat in zwei Tabellen die TROPOS-Studie mit der FIT-2-Studie verglichen sowie die SOTI-Studie mit der FIT-1-Studie. Hierbei zeigen sich bereits erhebliche Unterschiede:

**Table 1: Key characteristics of the TROPOS30 and FIT-231 trials (used for primary prevention comparison)<sup>32</sup>**

	<b>TROPOS</b>	<b>FIT-2 (primary prevention)</b>
<b>Baseline risk</b>	Femoral neck BMD < 0.60 g/cm <sup>2</sup> 55% of women had a previous fracture (vertebral or non-vertebral) confirmed by X-ray	Mean femoral neck BMD 0.59 g/cm <sup>2</sup> No previous radiographic vertebral fracture confirmed by X-ray 35% had a history of postmenopausal fracture
<b>Vertebral X-ray before randomising</b>	No	Yes
<b>Number of women</b>	4932	4432
<b>Completed follow-up</b>	3320 (67%)	4134 (93%)
<b>Mean age</b>	77 years	68 years
<b>Study centres</b>	11 European countries and Australia	11 metropolitan areas of the United States
<b>Intervention</b>	Strontium (either 2 g once daily or 1 g twice daily) versus placebo for 3 years.	Alendronate 5 mg daily for 2 years then 10 mg daily versus placebo for 4 years
<b>Primary outcome</b>	New non-vertebral fracture (excluding skull, face, finger, toe and coccyx) as diagnosed by a physician.	One or more clinical fractures — pre-specified as vertebral, non-vertebral, hip, wrist and 'other' (excluding face or skull) as diagnosed by a physician.
<b>Secondary out-</b>	Non-vertebral fractures by site —	Vertebral fractures diagnosed by X-ray.

30 TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis study

31 FIT-2 = Fracture Intervention Trial

32 [http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar/content/strontium\\_webextra\\_1.html](http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar/content/strontium_webextra_1.html)

[15.02.2008]

<b>comes</b>	<p>specified during the study as hip, wrist, pelvis-sacrum, rib-sternum, clavicle, humerus</p> <p>Study <i>not</i> powered for these outcomes.</p>	Study <i>not</i> powered for this outcome.
--------------	--	--

Der Vergleich von TROPOS zu FIT-2 zeigt, dass

- in TROPOS 55 % der Patienten bereits eine frühere Fraktur erlitten hatten, während in der FIT-2-Studie dies nur 35 % waren
- nicht alle Patienten bezüglich Wirbelfrakturen radiologisch kontinuierlich überwacht wurden
- die Drop-out-Rate in TROPOS deutlich höher als in FIT-2
- das Alter in TROPOS höher war
- die Studien in unterschiedliche geographischen Regionen durchgeführt, die FIT-2-Studie ausschließlich in den USA, TROPOS in Europa und Australien
- die Outcome-Parameter anders definiert waren.

Aus der gleichen Quelle stammt ein Vergleich der SOTI-Studie mit der FIT-1-Studie.

**Table 2: Key characteristics of the SOTI33 and FIT-134 trials (used for secondary prevention comparison)**

	<b>SOTI</b>	<b>FIT-1 (secondary prevention)</b>
<b>Baseline risk</b>	<p>Mean femoral neck BMD 0.59 g/cm<sup>2</sup></p> <p>All had vertebral fracture at baseline (confirmed by X-ray)</p> <p>In addition to 1 baseline vertebral fracture: Mean of 2 previous vertebral fractures</p> <p>33% had a previous non-vertebral fracture</p>	<p>Mean femoral neck BMD 0.57 g/cm<sup>2</sup></p> <p>All had vertebral fracture at baseline (confirmed by X-ray)</p> <p>In addition to 1 baseline vertebral fracture: 31% had multiple vertebral fractures</p> <p>57% had a history of postmenopausal fracture</p> <p>About 30% had maternal history of fracture and previous falls.</p>
<b>Number of women</b>	1442	2027
<b>Completed follow-up</b>	1260 (87%)	1946 (96%)
<b>Mean age</b>	70 years	71 years
<b>Study centres</b>	11 European countries and Australia	11 metropolitan areas of the United States
<b>Intervention</b>	Strontium (either 2 g once daily or 1 g twice daily) versus placebo for 3 years.	Alendronate 5 mg daily for 2 years then 10 mg daily versus placebo for 3 years

---

33 SOTI = Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study

34 FIT-1 = Fracture Intervention Trial

---

<b>Primary outcome</b>	New radiographic or clinical vertebral fracture	New radiographic vertebral fractures
<b>Secondary outcomes</b>	Non-vertebral fractures (excluding skull, face, finger, toe and coccyx) confirmed by X-ray or hospital report  Study <i>not</i> powered for this outcome.	Any symptomatic vertebral or non-vertebral fracture confirmed by X-ray or bone scan  Study powered for this outcome.

Der Vergleich von SOTI zu FIT-1 zeigt

- Es gibt deutliche Unterschiede bezüglich der Erfassung der Frakturen.
- Die Drop-out-Rate war in SOTI etwas größer.
- Die Studien fanden in unterschiedlichen Regionen statt, FIT wurde in den USA durchgeführt und SOTI in elf europäischen Ländern und Australien.
- Beide Studien waren nicht ausreichend gepowert für nichtvertebrale Frakturen.

Um verlässliche Aussagen zu erhalten, sind vergleichende Studien notwendig, siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

## **2. Sicherheit und Verträglichkeit**

### **Zur Aussage der „schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form von thromboembolischen Ereignissen“**

- Einwand (21):

Die Nebenwirkungsraten unterschieden sich in den klinischen Studien bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen Strontiumranelat und Placebo nicht und waren meist leicht und vorübergehend.

Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass im Rahmen der europäischen Zulassung keines der im Therapiehinweis-Entwurf aufgegriffenen Beobachtungen unerwünschter Ereignisse vom CHMP aufgrund der Datenlage als Kontraindikation für bestimmte Patientenpopulationen bewertet wurde.

Ein intensives UAW-Monitoring findet weiterhin statt, bisher zeigten sich keine Veränderungen der quantitativen und qualitativen Sachlage (Zitat 23).

#### **Stellungnahme:**

Zitat 23 (Fachinformation. (2007) Protelos 2g) ist die Fachinformation von Servier zu Protelos.

Dem Einwänder ist zuzustimmen, dass unter 4.3 „Gegenanzeigen“ sich kein Hinweis auf thrombembolische Ereignisse findet.

Unter dem Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ wird auf die Inzidenz venöser Thromboembolien eingegangen sowie in der wissenschaftlichen Diskussion des EPAR. Diese Zah-

len liegen dem Absatz des Therapiehinweises unter „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ zugrunde.

Wie im Entwurf des Therapiehinweises geschrieben, schreibt die EMA zu dieser Problematik unter anderem:

„Increased reporting of embolism, thrombosis and stenosis in patients on Sr ranelate was seen also in the large subsets of patients treated concomitantly with oral anticoagulants or antiplatelet agents, respectively. An exploration of predisposing factors failed to disclose any imbalances between groups.”

Insofern konnte eben eine Risikopopulation nicht gefunden werden, die man von der Behandlung ausnimmt, sodass sie zum Beispiel vor Thromboembolien geschützt werden kann.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (22):

Venöse Thromboembolien traten über fünf Jahre in einer gepoolten Analyse der Phase-III-Studie in der Verumgruppe mit einer jährlichen Inzidenz von 0,7 % auf und waren leicht häufiger als bei Placebo (RR 1,4 [1,0; 2,0]) und liegen damit noch in der für diese Altersgruppe erwarteten Gesamthäufigkeit (Zitate 48, 49), zumal das Alter als unabhängiger Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse gilt (Zitat 50). Das Durchschnittsalter der Studienpopulation war bei Studieneinschluss 75 Jahre.

#### Stellungnahme:

Zitat 48 (Heit, J.A., Melton, L.J., Lohse, C.M. and et al. (2001) Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs Community Residents. Mayo Clin Proc, 76, 1102-1110) ist eine retrospektive Analyse aus Minnesota (USA) zur Inzidenzrate von tiefer venöser Thrombose und Lungenembolien.

Zitat 49 (Oger, E. (2000) Incidence of venous thromboembolism: a community-based Study in Western France. Thromb Haemost, 83, 657-660) ist ebenfalls eine Analyse, diesmal jedoch aus Frankreich, zu Thromboembolien.

Beide Untersuchungen sind für die hier aufgeworfene Fragestellung insofern nicht relevant, da sie nicht spezifisch auf die Therapie mit Strontium abstellen.

Zitat 50 (Leitlinie-Thromboembolie. (2003) AWMF, [www.uni-duesseldorf.de/AWMF](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF)) ist die Leitlinie der AWMF zu Thromboembolien. Es ist richtig, dass dort „Alter“ als einer der bekannten Risikofaktoren für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse aufgezählt ist.

Letztlich sind die hier angegebenen Zitate 48 bis 50 insofern nicht zielführend, als in den Studien zu Strontiumranelat sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe Patienten vergleichbaren Alters eingeschlossen wurden. In der TROPOS-Studie von Reginster betrug das mittlere Alter in der Strontiumgruppe  $76,7 \pm 5,0$  und in der Placebogruppe  $76,8 \pm 5,0$  und in der SOTI-Studie von Meunier wird das Alter angegeben unter Strontiumranelat mit  $69,4 \pm 7,2$  und unter Placebo mit  $69,2 \pm 7,3$ . Insofern waren in der Phase-III-Studie keine großen Altersunterschiede festzustellen, jedoch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wie sie hier zitiert wurden und sich auch in der Fachinformation finden.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (23):

In weitergehenden pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen Strontiumranelat und den aufgetretenen VTE hergestellt werden. Ebenso wurde kein Effekt von Strontiumranelat auf die Blutgerinnung festgestellt (Zitate 1 und 51). Aus diesem Grund besteht bei Protelos bezüglich VTE keine Kontraindikation, sondern lediglich ein Warnhinweis (Zitat 52).

Stellungnahme:

Zitat 52 (Fachinformation. (2007)) ist die Fachinformation, Stellungnahme siehe oben.

Zitat 1 (EMA. (2004) Scientific Discussion. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm)) ist die Scientific Discussion der EMA. Neben dem bereits zitierten Absatz führt die EMA unter anderem Folgendes aus:

„A medical review was performed and showed a statistically significant increase in reports of emergent venous thromboembolism (VTE) in patients on Sr ranelate (OR = 1.5 [1.1; 2.1] at three years). The point estimate for OR was unchanged when focusing on patients with VTE emergent under treatment. For pulmonary embolism (PE), the excess risk was similar (OR = 1.7 [1.0; 3.1]). Six pulmonary embolisms (PE) led to death in the Sr ranelate group vs. 3 in the placebo group and 7 led to treatment discontinuation in the Sr ranelate group, vs. 3 in placebo. Among the VTE emergent under treatment, PE was reported as serious adverse event for 25 patients in the Sr ranelate group vs. 14 in placebo. In ≥ 80-year-old patients, “pulmonary embolism, thrombosis and stenosis” was reported by 12 patients in the Sr ranelate group vs. 3 in placebo. ...

In response to CPMP LoQ, the applicant presented comprehensive additional *in vitro* and clinical data aiming to elucidate any mechanistic relationship between Sr exposure and effects on haemostasis. These efforts are acknowledged as relevant, but have not pro-

duced any explanation. Four-year data from the ongoing trials indicate a largely unchanged increased risk for VTE in Sr ranelate-treated patients.”

Zitat 51 (Halil, M., Cankurtaran, M. and al., e. (2007) Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. *Annals of Pharmacotherapy*, 41, 41-45) ist eine Untersuchung zur Gerinnung bei Patienten, die Strontium-ranelat erhalten. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Insofern bestätigt diese Veröffentlichung die Aussagen der EMEA.

Wie bereits oben ausgeführt, konnte keine Patientengruppe identifiziert werden, die im Rahmen von Kontraindikationen ausgeschlossen werden konnte von dem Risiko, so dass es letztlich jeden behandelten Patienten treffen kann.

#### Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (24):

Beim Studieneinschluss bestand keine Vorselektion hinsichtlich eines vorbestehenden Thromboembolierisikos. Die Analyse der Risikofaktoren zeigte eine sichtbare, wenn auch nicht signifikante Differenz hinsichtlich vorbestehender VTEs zwischen Verum- und Placebogruppe 3 % versus 2,4 % (data on file).

#### Stellungnahme:

Die Aussage bezüglich einer Vorselektion ist zutreffend.

„Data on file“: Es ist unklar, was damit gemeint ist, insofern kann dazu nicht Stellung genommen werden.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (25):

In die Auswertung der VTEs in den klinischen Studien wurden auch Lungenembolien und Augenvenenthrombosen einbezogen. Für sich allein genommen traten weder Lungenembolien noch Augenvenenthrombosen in der Verumgruppe signifikant häufiger auf (data on file).

## Stellungnahme:

Im EPAR finden sich keine weiteren Ausführungen zu Augenvenenthrombosen, allerdings zu Lungenembolien wird ein „excess risk“ von OR = 1,7 [1,0; 3,1] angegeben.

Da „data on file“ nicht beigefügt wurde, können nur die behördlichen Zahlen hier wiedergegeben werden, danach traten Lungenembolien unter Strontiumranelat gegenüber Placebo vermehrt auf.

## Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (26):

Seit Markteinführung im Oktober 2004 wurde im Vergleich zu den klinischen Studien eine sehr geringe Inzidenz von VTE nachgewiesen, was die Sicherheit des Medikaments in der breiten praktischen Anwendung unterstreicht (Zitat 53).

## Stellungnahme:

Der „Periodic Safety Update Report“ (Zitat 53: Report, P.S.U. (2007) PSUR) für 2007 ist benannt, jedoch nicht beigefügt. Er rekrutiert auf Spontanmeldungen. Hier ergibt sich das Problem, dass ein Underreporting nicht ausgeschlossen ist. Insofern kann die Datengrundlage eine andere als bei direkt vergleichenden Untersuchungen im Rahmen von Phase-III-Studien sein.

#### Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (27):

Erwähnenswert ist, dass 2/3 der kardiovaskulären Todesfälle unter Protelos-Therapie bei Patienten auftraten, die älter als 80 bis 85 Jahre waren, 1/3 bei Patienten zwischen 70 bis 80 Jahre (data on file).

Zusammenfassend ergeben die Daten der Phase-III-Studie kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten der Verumgruppe.

#### Stellungnahme:

„Data on file“ wurde nicht beigelegt.

Im EPAR heißt es zur Mortalität auf Seite 20 von 23:

„There was also an increased death rate among actively treated patients due to cardiac disorders during the first year of study, but not overall.“

#### Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (28):

Im Gegensatz zu VTEs unter Strontium ist der pharmakologische Wirkmechanismus bei dem SERM Raloxifen bekannt und etwa doppelt so hoch, nach drei Jahren beträgt RR 3,1 (KI 1,5;6,2) (Zitat 54) und nach vier Jahren für tiefe Venenthrombosen RR 2,76 (95%-KI 1,3;5,86) und für Lungenembolien ebenfalls RR 2,76 (95%-KI 0,95;8,01) (Zitat 41). Darüber hinaus war in dieser Studie bereits zu Studienbeginn ein Ausschluss der Patientinnen mit vorbestehenden Thromboembolien vorgenommen.

In der Fachinformation zu Raloxifen (Evista®) sind aus diesen Gründen VTEs als Kontraindikation aufgeführt (Zitat 43). Auch eine Zunahme an tödlichen Schlaganfällen wurde in der Therapie mit Raloxifen nachgewiesen HR 149 (95%-KI 1,0;2,24) (Zitat 55).

#### Stellungnahme:

Zitat 54 ist die MORE-Studie von Ettinger (Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H. and et al. (1999) Reduction of vertebral Fracture Risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA, 282, 637-645). Hier wurde Raloxifen 60 und 120 mg pro Tag gegeben. Zugelassen ist in Deutschland lediglich Raloxifen 60 mg einmal täglich. Unter beiden Raloxifendosierungen wird die Rate venöser Thromboembolien mit einer RR von 3,1 [95 %-KI 1,5;6,2], wie vom Einwänder angegeben, aufgeführt.

Zitat 41 ist die Fortführung der MORE-Studie über vier Jahre (Delmas, P. and Ensrud, K.E., et al. (2002) Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial (MOREStudy). J Clin Endocrinol Metab, 87, 3609-3617). Nach diesem Zeitpunkt fand sich in der gepoolten Raloxifengruppe, also für beide Dosierungen, das angegebene relative Risiko von 2,76. Für Raloxifen 60 mg, wie es in Deutschland zugelassen ist, fand sich ein RR von 1,7 [95%-KI 0,99;3,19] für alle thromboembolischen Risiken.

In der RUTH-Studie wurden Patientinnen ausschließlich mit 60 mg Raloxifen über im Median 5,6 Jahre hin untersucht. Hier wird das Risiko für venöse Thromboembolien mit 103 versus 41 Events angegeben und einem Hazard ratio von 1,44 [95%-KI 1,06;1,95].

In dem öffentlichen Bewertungsbericht der EMEA (EPAR) wird zu Raloxifen ausgeführt:

„Across all placebo-controlled clinical trials, VTE including deep-vein thrombosis, pulmonary embolism and retinal vein thrombosis occurred in a frequency of 0.7%.“

Diese Zahl ist als behördliche Zahl im Entwurf des Therapiehinweises auch unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ aufgeführt.

Vergleicht man die zugelassene Dosierung von Raloxifen, so ergibt sich ein RR von 1,4 in der RUTH-Studie, von 1,78 in den Vierjahresresultaten der MORE-Studie zu einem RR von 1,4 unter Strontiumranelat.

Die jährliche Inzidenz liegt unter Strontiumranelat bei 0,7 % und unter Raloxifen bei 0,8 %.

Zitat 43 (Fachinformation. (2007) Evista) ist die Fachinformation zu Evista (Raloxifen 60 mg). Hier wird das relative Risiko der RUTH-Studie zitiert mit RR = 1,44 [95%-KI 1,06; 1,95]. Im Weiteren findet sich in der Fachinformation unter 4.4 „... hat Raloxifen im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz von Myokardinfarkten, Hospitalisierungen wegen akuten Koronarsyndroms, auf die Gesamtmortalität (einschließlich der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen) oder die Inzidenz von Schlaganfällen. Bei Patientinnen der Raloxifen-Gruppe verlief ein Schlaganfall jedoch häufiger tödlich. Die Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle lag unter Placebo bei 1,5 pro 1000 Frauen und Jahr im Vergleich zu 2,2 pro 1000 Frauen und Jahr unter Raloxifen. Diese Studienergebnisse sollten bei der Verordnung von Raloxifen für postmenopausale Frauen mit signifikanten Schlaganfall-Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (...) in der Vorgeschichte oder Vorhofflimmern berücksichtigt werden.“

Insofern ist die Aussage des Einwänders korrekt, dass mehr tödliche Schlaganfälle auftreten, auch wenn die Gesamtzahl unter Raloxifen gleich ist. Allerdings geht die Fachin-

formation davon aus, dass entsprechende Risikogruppen, anders als bei Strontium, ausgeschlossen werden können.

Zitat 55 (Barret-Connor, E.L., Mosca, L. and Collins, P. (2006) Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J Med, 355, 125-137): Hier finden sich die RR nicht, aber in der Fachinformation.

In der STAR-Studie<sup>35</sup> (gegen Tamoxifen) werden folgende Zahlen für thrombembolische Ereignisse angegeben: RR 0,70 [95%-KI 0,54;0,91].

---

35 Vogel, V.G.; Costantino, J.P.; Wickerham, D.L. et al.: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial, in: JAMA 295 (2006), S. 2727-2741.

Folgt man der Darstellung, des Einwänders ergeben sich folgende Werte:

	RR	95%-KI	
		min	max
<b>Strontiumranelat 3 Jahre</b>	<b>1,4</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>
<b>Raloxifen MORE 3 Jahre (60 mg/120 mg) [1]</b>	<b>3,1</b>	<b>1,5</b>	<b>6,2</b>
<b>Raloxifen MORE 4 Jahre (60 mg) [2]</b>	<b>1,78</b>	<b>0,99</b>	<b>3,19</b>
<b>Raloxifen RUTH 5,6 Jahre (60 mg) [3]</b>	<b>1,44</b>	<b>1,06</b>	<b>1,95</b>
<b>Raloxifen STAR 3,9 Jahre (60 mg) [4]</b>	<b>0,70</b>	<b>0,54</b>	<b>0,91</b>

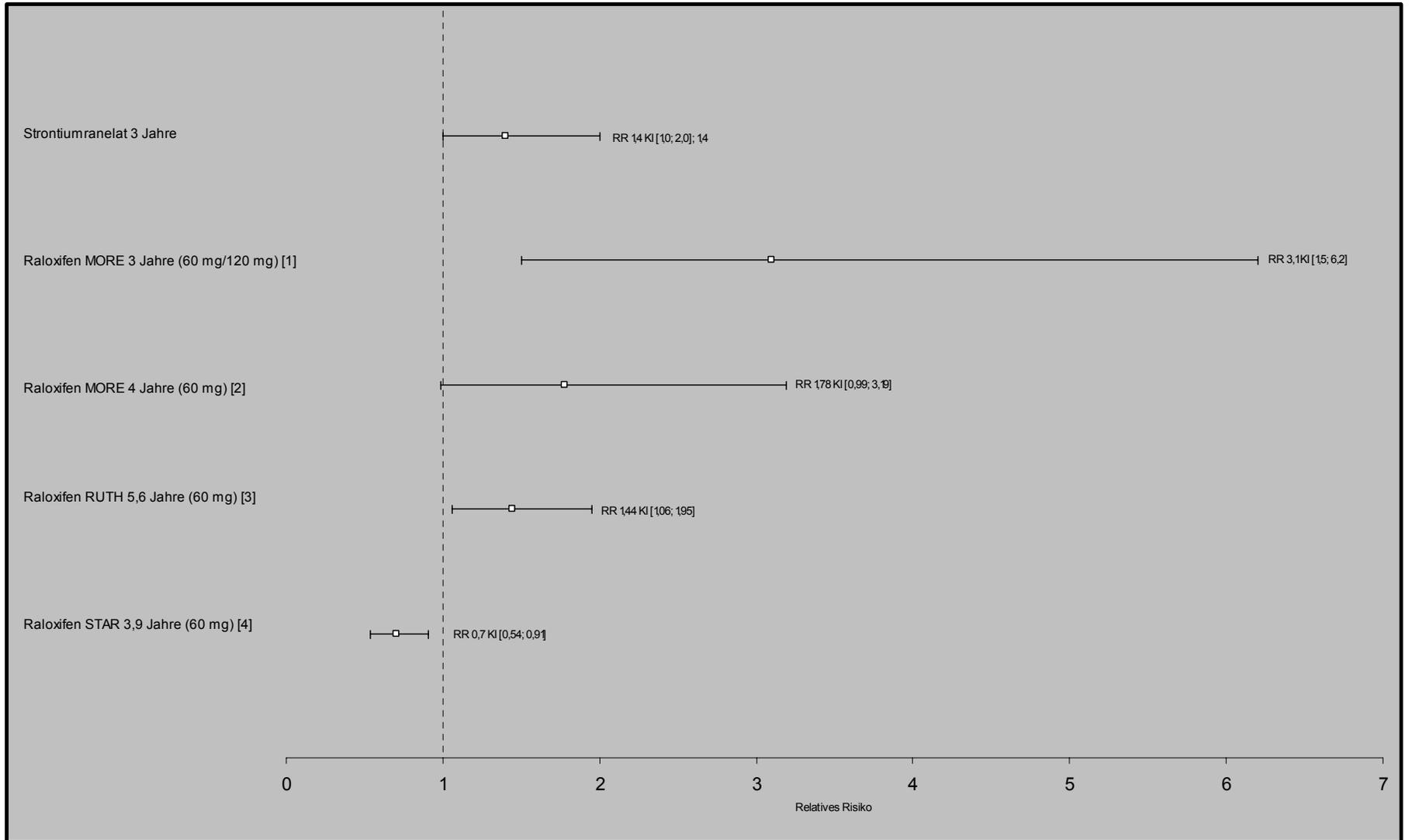
[1] Ettinger 1999

[2] Delmas 2002

[3] Barrett-Connor 2006/FI

[4] Vogel 2006

Die vom Einwänder eingereichte Abbildung 3 wäre wie folgt zu ergänzen:



[1] Ettinger 1999

[2] Delmas 2002

[3] Barrett-Connor 2006/FI

[4] Vogel 2006

## Beschluss

Keine Änderung.

### **Zur Aussage der Knochenqualität mit Mineralisationsdefekten aus älteren Beobachtungen**

- Einwand (29):

Bei einer Therapie mit Strontiumranelat bleibt die physiologische Mineralisation des Knochens erhalten, wie Ergebnisse aus präklinischen und klinischen Studien belegen (Zitat 56 bis 64).

#### Stellungnahme:

Zitat 56 (Boivin, G., Deloffre, P., Perrat, B., Panczer, G., Boudeulle, M., Mauras, Y., Alain, P., Tsouderos, Y. and Meunier, P.J. (1996) Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. J Bone Miner Res, 11, 1302-1311) ist eine Arbeit an Affen.

Zitat 57 (Boivin, G., D., F., C., S. and Meunier, P.J. (2006) Bone Strontium Distribution and Degree of Mineralization of Bone in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Strontium Ranelate for 2 and 3 Years. Osteoporos Int, 17) ist keine Vollpublikation, berichtet wird über Knochenbiopsien bei postmenopausalen Frauen.

Zitat 58 (Farlay, D., Boivin, G., Panczer, G., Lalande, A. and Meunier, P.J. (2005) Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristics of bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. J Bone Miner Res, 20, 1569-1578) ist ebenfalls eine Studie an Affen.

Zitat 59 (Reginster, J.Y., Deroisy, R. and Jupsin, I. (2003) Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*, 39, 89-101) ist eine Übersichtsarbeit zu Strontiumranelat.

Zitat 60 (60. Boivin, G. and Meunier, P.J. (2003) The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int*, 14 Suppl 3, S19-24) ist eine Untersuchung an Affen.

Zitat 61 (Dahl, S.G., Allain, P., Marie, P.J., Mauras, Y., Boivin, G., Ammann, P., Tsouderos, Y., Delmas, P.D. and Christiansen, C. (2001) Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*, 28, 446-453) ist eine Übersichtsarbeit zu der Thematik.

Zitat 62 (Meunier, P.J., Slosman, D.O., Delmas, P.D., Sebert, J.L., Brandi, M.L., Albanese, C., Lorenc, R., Pors-Nielsen, S., De Vernejoul, M.C., Roces, A. et al. (2002) Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2060-2066) ist eine Dosisfindungsstudie.

Zitat 63 (Arlot, M.E., Jiang, Y., Genant, H.K., Zhao, J.J., Burt-Pichat, B., Roux, C., Delmas, P. and Meunier, P.J. (2007) Histomorphometric and  $\mu$ -CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *JBMR*, submitted) sind histomorphometrische und CT-Analyse von Biopsien an postmenopausalen Frauen. Die Arbeit ist hier eingereicht als nicht publiziertes Manuskript.

Mittlerweile ist diese Arbeit auch voll publiziert im *Journal of Bone and Mineral Research* 23 (2008), S. 215-222.

Es wurden 141 transiliakale Knochenbiopsien genommen von 133 Patienten. Verglichen wurden die Biopsien von Patientinnen unter Strontiumranelat zu einer Placebogabe. Es ist fraglich, ob dieses Design geeignet ist, den Nachweis eines anabolen Knochenwachstums zu belegen und ob nicht vielmehr ein Vorher-Nachher-Vergleich angesichts eines möglichen Knochenabbaus in der Placebogruppe angemessener erscheint. Solche Untersuchungen wurden mit natürlichem Parathormon beispielsweise von Dempster (J.

Bone Miner. Res. 16 (2001), S. 1846-1853) oder auch mit Teriparatid (J. Bone Miner. Res. 18 (2003), S. 1932-1941) durchgeführt.

Das Zitat 64 (64. LeGeros, R.Z., et al. (2003) "Strontium Ranelate Treatment Preserves Bone Crystal Characteristics and Dissolution Properties of Bone Apatite. ASBMR Abstract) ist lediglich ein Abstract.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Therapiehinweis nicht Bezug nimmt auf die physiologische Mineralisierung des Knochens und die beigefügten Zitate von daher nicht zielführend sind.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (30):

Die primäre Mineralisation unter Strontiumranelat-Therapie bleibt über fünf Jahre Therapiedauer erhalten, untersuchte Parameter des Knochenaufbaus sind signifikant erhöht (Zitate 46, 63 und 65).

### Stellungnahme:

Zitat 46 (Boivin, G., Farlay D., Simi C. and Meunier, P.J. (2006) Bone strontium distribution and degree of mineralization of bone after 2 and 3 years of treatment with strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women. Calcif Tissue Int, ECTS) ist ein Abstract.

Zitat 63 (Arlot, M.E., Jiang, Y., Genant, H.K., Zhao, J.J., Burt-Pichat, B., Roux, C., Delmas, P. and Meunier, P.J. (2007) Histomorphometric and  $\mu$ -CT analysis of bone biopsies

from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. JBMR, submitted) siehe vorheriger Einwand.

Zitat 65 (Jiang, Y., Zhao, J.J. and Genant, H.K. (2006) Effects of Strontium Ranelate on 3D Cortical and Trabecular Microstructure in Postmenopausal Osteoporosis in Multicenter, Double-Blind, and Placebo-Controlled Studies. Osteoporos Int, 18) ist ein Abstract und keine Vollpublikation.

#### Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (31):

Der Mineralisationsgrad wurde anhand quantitativer Mikroradiographie ermittelt (Zitate 56, 58, 60, 61, 64). Zusätzlich bewerten biomechanische Tests die Widerstandskraft des Knochens (Zitat 66).

#### Stellungnahme:

Zu den Zitaten 56, 58, 60, 61 und 64 siehe oben.

Zitat 66 (Ammann, P., Shen, V., Robin, B., Mauras, Y., Bonjour, J.P. and Rizzoli, R. (2004) Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. J Bone Miner Res, 19, 2012-2020) ist eine Untersuchung an Rattenknochen.

#### Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (32):

Es werden nur sehr geringe Mengen der Kalzium-Ionen im Kristall ersetzt (Zitate 56 bis 61 und 67).

Stellungnahme:

Zu Zitate 56 bis 61 siehe oben.

Zitat 67 (Boivin, G., Khebbab, M., Jaurand, X., D., F., Meunier, P.J. and Delmas, P. (2007) Localization of strontium, by X-ray microanalysis cartography, in bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women treated for 3 years with strontium ranelate. Osteoporos Int, 18, S 165) ist keine Vollpublikation, sondern ein Abstract.

Die hier gemachte Aussage wird im Therapiehinweis nicht bestritten.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (33):

Nach zwei bis drei Jahren kommt es zu einem „steady state“ der Strontiumkonzentration im Knochen, d. h. auch langfristig zu keiner Akkumulation, was an Biopsien postmenopausaler Patientinnen nachgewiesen wurde (Zitate 46, 52, 68).

Stellungnahme:

Zitat 46 (Boivin, G., Farlay D., Simi C. and Meunier, P.J. (2006) Bone strontium distribution and degree of mineralization of bone after 2 and 3 years of treatment with strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women. Calcif Tissue Int, ECTS) ist ein Kongressbericht, siehe oben.

Zitat 52 (Fachinformation. (2007)) ist die Fachinformation. In dieser wird unter 5.1 ausgeführt:

„Bei Beckenkammbiopsien, die nach bis zu 60 Monaten Therapie mit Strontiumranelat (...) in Phase III Studien genommen wurden, wurden keine nachteiligen Effekte auf Knochenqualität oder Mineralisierung beobachtet.“

Diese Aussage wurde im Therapiehinweis nicht in Frage gestellt. Unter 5.2 wird ausgeführt:

„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 3 Jahren möglicherweise ein Plateau erreichen. Es liegen keine Daten zur Eliminationskinetik von Strontium aus dem Knochen nach Therapieende vor.“

Dies findet sich entsprechend unter „Risiken und Vorsichtsmaßnahmen“. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, ob der Einwänder dies gern an anderer Stelle haben möchte, zum Beispiel unter „Wirkungen“, dies kann diskutiert werden.

Zitat 68 (Boivin, G. and Meunier, P.J. (2007) After 3 years of treatment with strontium ranelate 2 g per day bone strontium content reaches a plateau. Osteoporos Int, 18, S.126) ist ebenfalls ein Kongressbericht und keine Vollpublikation.

Beschluss

Keine Änderung

• Einwand (34):

Histomorphologische Untersuchungen aus der Präklinik zeigen, dass unter Gabe von Protelos das Volumen sowie der Vernetzungsgrad des trabekulären Knochens zunehmen (Zitat 69). Ebenso zeigte sich die Zunahme des Kortikalisdurchmessers durch endostale und periostale Apposition unter Strontiumranelat (Zitat 70).

#### Stellungnahme:

Zitat 69 (Ammann, P., V. Shen, et al. (2004) Strontium Ranelate Improves Bone Resistance by Increasing Bone Mass and Improving Architecture in Intact Female Rats. J Bone Miner Res, 19, 2012-2020) ist identisch mit Zitat 66.

Zitat 70 (Shen, V., Robin, B. and Bazot, D. (2002) Histomorphometric Evaluation of the Proximal Tibia Metaphysis after a Long-term Oral Administration of S12911 in Female Rats. 4th Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research, San Antonio, Texas, United-States, September 20-24) ist ein Abstract.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (35):

Des Weiteren bestätigt sich anhand der Biopsien der duale Wirkmechanismus von Strontiumranelat (Zitate 63, 71).

#### Stellungnahme:

Stellungnahme zu Zitat 63 (Arlot, M.E., Jiang, Y., Genant, H.K., Zhao, J.J., Burt-Pichat, B., Roux, C., Delmas, P. and Meunier, P.J. (2007) Histomorphometric and  $\mu$ -CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. JBMR, submitted) siehe oben.

Zitat 71 (Arlot, M.E., et al. (2005) The Effects of Strontium Ranelate on Bone Remodeling and Bone Safety Assessed by Histomorphometry in Patients with Postmenopausal Osteoporosis. Abstract ASBMR, Nashville) ist keine Vollpublikation, sondern ein Abstract.

## Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „Es liegen keine Daten zur Eliminationskinetik von Strontium aus dem Knochen nach Therapieende vor“**

### • Einwand (36):

Nach Beendigung von Strontiumranelat kommt es, entsprechend der Halbwertszeit, zu einer Abnahme der BMD um 3,43 %, eine deutlich erhöhte BMD im Vergleich zu Baseline (+12,83 %) bleibt jedoch erhalten (Zitate 46, 72).

### Stellungnahme:

Zitat 46 (Boivin, G., Farlay D., Simi C. and Meunier, P.J. (2006) Bone strontium distribution and degree of mineralization of bone after 2 and 3 years of treatment with strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women. Calcif Tissue Int, ECTS) ist ein Abstract, siehe oben.

Zitat 72 (Ortolani, S. and Diaz-Curiel, M. (2006) Strontium Ranelate: Changes in BMD one Year after Treatment Discontinuation. J Bone Miner Res, 21, S. 189 (Abstract SA 398)) ist ebenfalls ein Abstract.

Der Satz im Therapiehinweis stammt aus der Fachinformation des Herstellers unter 5.2.

## Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „Es ist unbekannt, ob Strontium überhaupt irgendwann freigegeben wird“**

- Einwand (37):

Aus dem Knochen wird Strontiumranelat mit einer ersten Halbwertszeit von 41 Tagen eliminiert, für die restliche geringe, noch am Knochen verbliebene Menge Strontium wird von einer längeren zweiten Halbwertszeit von ca. 3 Jahren ausgegangen (Zitat 73).

## Stellungnahme:

Zitat 73 (Marie, P.J., P. Ammann et al. (2001) Mechanism of Action and Therapeutic Potential of Strontium in Bone. *Calcif. Tissue Int.*, 69, 121-129) ist eine Übersichtsarbeit.

Der Satz im Therapiehinweis stammt aus dem EPAR, Seite 14 von 23, und heißt im Original:

„The dynamics of Sr release from bone off-therapy are not well characterised and it is not known whether all Sr will be eventually released.“

## Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „Die EMEA hat Bedenken in Hinsicht auf den langfristigen Einfluss von Strontiumranelat auf das Skelett“**

- Einwand (38):

In der abschließenden Beurteilung der EMEA heißt es hierzu, dass das Sicherheitsprofil von Strontiumranelat an einer großen Patientenpopulation älterer und sehr alter Patientinnen gut dargestellt wurde (Zitat 1, EPAR). Bei ausgeprägten Bedenken seitens der EMEA wäre eine Zulassung nicht erteilt worden.

Stellungnahme:

Zitat 1 (EMEA. (2004) Scientific Discussion. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm)) ist der EPAR.

Auch wenn die Zulassungsbehörde letztlich sich zu einer Zulassung entschlossen hat, bestehen auch bei ihr diese Bedenken.

Der Satz stammt aus der wissenschaftlichen Diskussion der EMEA, er lautet im Original dort: „There is some remaining concern regarding any long-term consequences of skeletal accretion of Sr.“

Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „zentralnervöser Nebenwirkungen“**

- Einwand (39):

Die unerwünschten Ereignisse im Bereich des ZNS waren meist leicht und vorübergehend. Bewusstseinsstörungen traten mit einer Häufigkeit von 2,5 % in der Strontiumranelat-Gruppe gegenüber 2 % in der Placebogruppe auf. Gedächtnisschwund war ähnlich selten (2,4 % der Patientinnen der Protelos®-Gruppe gegenüber 1,9 % der Placebogruppe). Krampfanfälle wurden nur bei sehr wenigen Patientinnen beobachtet.

Ein allein altersbedingter Effekt ist durchaus möglich. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation war 75 Jahre bei Studieneinschluss, 23 % der eingeschlossenen Patientinnen waren zwischen 80 und 100 Jahren alt. (Zitate 1 und 23).

#### Stellungnahme:

Zitat 1 (EMA. (2004) Scientific Discussion. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm)) ist der EPAR.

Zitat 23 (Fachinformation. (2007) Protelos 2g) ist die Fachinformation von Servier zu Protelos.

Im vorgesehenen Therapiehinweis lautet der Text:

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

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

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

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

Die in der Anhörung vom Einwänder genannten Zahlen zu Bewusstseinsstörungen und Gedächtnisschwund sind nicht in Übereinstimmung mit der Fachinformation. Die im Therapiehinweis genannten Angaben stimmen mit der Fachinformation überein. Dort heißt es unter 4.8 „Bewusstseinsstörungen (2,6 % vs. 2,1 %), Gedächtnisschwund (2,5 % vs. 2,0 %) und Krampfanfälle (0,4 % vs. 0,1 %).“

Auch die Angaben zu Krampfanfällen im Therapiehinweis stammen aus der Fachinformation.

Der Einwurf, dass es sich um ältere Patientinnen in den Studien handelt, ist im Grundsatz korrekt, allerdings bezieht sich dies sowohl auf die mit Strontium behandelte Gruppe und als auch auf die Placebogruppe, sodass sich Unterschiede in den Gruppen durch dieses Argument nicht erklären.

## Beschluss

Keine Änderung.

## Zur Aussage eines beschriebenen Einfluss auf die Muskelzellen

### • Einwand (40):

In seltenen Fällen wurde während der klinischen Studien eine vorübergehende Erhöhung der Kreatininkinase-Konzentration beobachtet, die sich in den meisten Fällen ohne Änderung der Therapie normalisierte. Es wurden keine korrespondierenden klinischen Symptome beobachtet. Der Grund für die erhöhten CK-Werte ist nicht bekannt, laut EMEA ist die klinische Bedeutung dieses Laborbefundes in der abschließenden Beurteilung eher gering (Zitate 1 und 23).

### Stellungnahme:

Zitat 1 (EMEA. (2004) Scientific Discussion. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm)) ist der EPAR.

Zitat 23 (Fachinformation. (2007) Protelos 2g) ist die Fachinformation von Servier zu Protelos.

Im vorgesehenen Therapiehinweis heißt es dazu:

„Vorübergehend auftretende Erhöhungen (> 3facher Wert der Obergrenze des Normbereiches) der Kreatininkinase-(CK-)Aktivität (muskuloskelettale Fraktion) wurden in 1,4 % beziehungsweise 0,6 % der Strontiumranelat- beziehungsweise Plazebogruppen berichtet. Der Anstieg betrug unter Strontiumranelat 31,3 +/- 80,8 IU/l versus 13,1 +/- 46,6 IU/l unter Plazebo. 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.“

Die Werte sind der Fachinformation entnommen. Die Bewertung ergibt sich aus dem EPAR.

Es erstaunt der Einwurf, dass die EMEA die Bedeutung als „eher gering“ eingestuft hat, vielmehr steht im EPAR, dass die Bedeutung gering **sein kann**, außerdem hält sie diesbezüglich Pharmakovigilanz für angezeigt.

EPAR: „There is clear impact of treatment with Sr ranelate on skeletal muscle cell integrity, as expressed by circulating levels of CK. The clinical importance of this may be minor, but surveillance will be needed, as described within the pharmacovigilance plan post-marketing.“

Angesichts dessen erscheint eine Verharmlosung bis zur endgültigen Klärung nicht angemessen.

## Beschluss

Keine Änderung.

## **Aktuelle Meldung zum DRESS-Syndrom in Zusammenhang mit Strontiumranelat**

- Einwand (41):

Aufgrund des intensiven UAW-Monitorings sind seit Markteinführung vor drei Jahren in Zusammenhang mit der Gabe von Protelos® weltweit 16 Fälle des Hypersensitivitätssyndroms DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) dokumentiert worden. Dieses Syndrom gehört zu einer Gruppe von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Bei den weltweit 16 beschriebenen Fällen in Zusammenhang mit Protelos®, einschließlich 2 Fällen letalen Ausgangs, traten die Symptome üblicherweise 3-6 Wochen nach Therapiebeginn auf.

Diese beobachtete Fallzahl muss vor dem Hintergrund einer weltweiten Exposition mit Strontiumranelat von etwa 570.000 Patientenjahren gesehen werden (dies entspricht 1 Fall / 35.625 über ein Jahr behandelte Patientinnen). Aus Deutschland ist bislang kein Fall bekannt.

Die Fachinformation und die Gebrauchsinformation werden in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden in einem Schnellverfahren in den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie 4.8 „Nebenwirkungen“ angepasst.

Zitate 74 bis 77.

### **Stellungnahme:**

Zitat 74 (Ghislain, P. and Roujeau, J. (2002) Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *dermatology Online Journal*, 8, 5): Die Übersichtsarbeit befasst sich mit Nebenwirkungen von Arzneimitteln aus dermatologischer Sicht. Zu DRESS wird ausgeführt:

„DRESS is potentially life-threatening. The mortality rate is estimated at near 10%. In other cases, recovery is usually total. Rash and hepatitis may persist for weeks; some cases persist for months.“

Zitat 75 (Roujeau, J. (2005) Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*, 209, 123-129) ist ebenfalls eine Übersichtsarbeit zu dermatologischen Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Auch hier wird die Letalität des DRESS mit 10% angegeben.

Zitat 76 (Peyriere, H., Dereure, O., Breton, P., Demoly, P., Cociglio, M., Blayac, J.-P. and Hillaire-Buys, D. (2006) Variability in the clinical patterns of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Brit J Dermatol*, 155, 422-428): Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung dermatologischer Nebenwirkungen, nicht spezifisch für Strontiumranelat. Die Autoren hinterfragen die Existenz des DRESS.

Zitat 77 (Pichler, W. (2003) Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med*, 139, 683-693): Auch Pichler hat einen Review publiziert, er fokussiert auf die immunologischen Aspekte und widmet sich nicht spezifisch und ausschließlich Strontiumranelat.

In der Fachinformation, Stand: Januar 2008, heißt es jetzt unter 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:

„Die Behandlung mit PROTELOS sollte im Fall einer schwerwiegenden allergischen Reaktion abgesetzt werden. Bei der Anwendung von PROTELOS wurde von Fällen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich insbesondere des DRESS-Syndroms (Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), berichtet, die z. T. 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 3 – 6 Wochen und sie verschwanden in den meisten Fällen nach Absetzen von PROTELOS 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, PROTELOS unverzüglich und dauerhaft abzusetzen und einen Arzt aufzusuchen, sobald ein Ausschlag auftritt. Patienten, die die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen haben, sollten die Therapie mit PROTELOS nicht erneut beginnen.“

Es bedarf der Ergänzung des Therapiehinweises.

## Beschluss

Vorgeschlagen wird unter dem Abschnitt „Risiken“ als zweiten Absatz Folgendes aus der Fachinformation im Sinne des Einwänders zu ergänzen:

„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 z. T. 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.“

### **3. Weitere angeführte Kritikpunkte**

## Zur Aussage “ein dualer Wirkmechanismus wird diskutiert“

- Einwand (42):

Der pharmakologisch neuartige duale Wirkmechanismus von Strontiumranelat, im Sinne einer kombinierten antiresorptiven und zugleich osteoanabolen Wirkung, ist wissenschaftlich fundiert und belegt, sowohl in präklinischen als auch klinischen Studien (Zitate 66, 70, 78 bis 82) (Zitate 12, 63, 65, 71).

Im Rahmen der klinischen Studien liegen neben den Knochenumbauparametern auch histomorphologische Untersuchungen anhand von Knochenbiopsien behandelter Patientinnen über 5 Jahre vor, die den dualen Wirkmechanismus belegen (Zitate 12, 47, 63, 65, 71).

### Stellungnahme:

Die hier zitierte Literatur ist bereits oben ausgewertet worden, bis auf Zitate 78 bis 82.

Zitat 78 (Baron, R. and Tsouderos, Y. (2002) In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. Eur J Pharmacol, 450, 11-17) ist eine In-vitro-Untersuchung.

Zitat 79 (Takahashi, N., Sasaki, T., Tsouderos, Y. and Suda, T. (2003) S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. J Bone Miner Res, 18, 1082-1087) ist eine In-vitro-Untersuchung.

Zitat 80 (Canalis, E., Hott, M., Deloffre, P., Tsouderos, Y. and Marie, P.J. (1996) The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone, 18, 517-523) ist eine In-vitro-Untersuchung.

Zitat 81 (Ammann, P., Robin, B., Bonjour, J., Meyer, J., Tsouderos, Y. and Rizzoli, R. (2002) Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact male and female rats. *Osteoporos Int*, 13 (Suppl 1), P66SU) ist ein Abstract, keine Vollpublikation.

Zitat 82 (Bonnelye, E., Chabadel, A., Saltel, F. and Jurdic, P. (2007) Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*, accepted) ist eine nicht veröffentlichte In-vitro-Untersuchung.

Zusammenfassend bedarf es, um einen klinisch relevanten anabolen Aufbau von Knochen nachzuweisen, insbesondere Längsschnittuntersuchungen an mit Strontiumranelat behandelten postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose und auch entsprechende histomorphologische Untersuchungen. Ein Vergleich mit der Placebogruppe ist nicht zuletzt deswegen problematisch, da davon auszugehen ist, dass osteoporotische Patientinnen ohne Behandlung weiter an Knochensubstanz verlieren.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (43):

Dieser neuartige duale Wirkmechanismus ist in der Fachinformation aufgeführt und somit von der EMEA validiert (Zitat 23).

### Stellungnahme:

Zitat 23 (Fachinformation. (2007) Protelos 2g) ist die Fachinformation, unter 5.1 findet sich:

„Strontiumranelat in vitro:

- steigert sowohl den Knochenaufbau in Knochengewebskulturen als auch die Replikation der Präosteoblasten und die Kollagensynthese in Knochenzellkulturen;
- hemmt die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklasten-differenzierung und deren Resorptionsaktivität.

Dies führt zu einer Neueinstellung des Gleichgewichts des Knochenumsatzes zugunsten des Knochenaufbaus.

Die Wirkung von Strontiumranelat wurde in verschiedenen nicht-klinischen Versuchsmo-  
dellen gezeigt. Insbesondere erhöht Strontiumranelat bei intakten Ratten die trabekuläre  
Knochensubstanz, die Trabekelanzahl und -dicke, was zu einer Erhöhung der Knochen-  
festigkeit führt.

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

Bei Beckenkammbiopsien, die nach bis zu 60 Monaten Therapie mit Strontiumranelat  
(2 g/Tag) **in Phase III Studien** genommen wurden, wurden **keine nachteiligen** Effekte  
auf Knochenqualität oder Mineralisierung beobachtet.“

(Hervorhebung durch Auswerter)

Damit bestätigt die Fachinformation nicht, dass klinische Daten zum „dualen Wirkme-  
chanismus“ vorliegen. Sie bestätigt lediglich, dass „keine nachteiligen Effekte“ vorliegen.

Der EPAR lehnt die duale Wirkhypothese beim Menschen ab. Unter der Überschrift  
**„Discussion on the non-clinical aspects“** findet sich:

„Moreover, strontium’s mechanism of action is not known..... Moreover, the monkey data  
do not provide consistent support for the claimed dual effects of strontium on bone re-  
modelling i.e. increased bone formation and inhibition of bone resorption.“

(Hervorhebung durch Auswerter)

## Beschluss:

Die Passage im Text soll präzisiert werden:

Für Strontiumranelat wird ein dualer Wirkmechanismus am menschlichen Knochen vom Hersteller beansprucht diskutiert: Reduktion des Knochenabbaus (anti-resorptiv) und Stimulation des Knochenanbaus (anabol). 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.

## • Einwand (44):

Auch der molekulare Wirkmechanismus ist erforscht. Das Sr<sup>2+</sup>-Ion als wirksames Agens bindet spezifisch an Kation-sensing Rezeptoren auf Knochenzellen und löst dadurch intrazelluläre Second-Messenger-Kaskaden aus, welche die biologischen Effekte vermitteln (Zitate 83 bis 85).

## Stellungnahme:

Zitat 83 (Coulombe, J., Faure, H., Robin, B. and Ruat, M. (2004) In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 323, 1184-1190): Es handelt sich um eine Zelluntersuchung und nicht um eine klinische Studie.

Zitat 84 (Chattopadhyay, N. and et al. (2007) The Calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacology*, 74, 438-447) ist eine In-vitro-Untersuchung zum calcium-sensing Receptor (CaR).

Zitat 85 (Fromigué, O., Barbara, A., Hay, E., Petrel, C., Traiffort, E., Ruat, M. and Marie, P.J. (2006) Strontium ranelate stimulates murine osteoblast replication independently of

calcium sensing receptor-mediated ERK1/2 activation. *Calcif Tissue Int*, 78, 147) ist eine In-vitro-Untersuchung, Abstract, keine Vollpublikation.

Hierzu findet sich im EPAR unter der Überschrift „**Discussion on the non-clinical aspects**“:

„Strontium acted as a full agonist at the CaR expressed in non-bone cells, with lower affinity than Ca. *In vitro*, effects generally occurred at 1 – 20 mM strontium. If these concentrations are relevant for the *in vivo* situation is uncertain.“

Der Entwurf des Therapiehinweises nimmt keinen Bezug auf diese Thematik.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (45):

Zudem konnte auch eine pharmakologische Interaktion mit dem RANK/RANK-Ligand/Osteoprotegerin-System belegt werden, welches die gegenseitige Steuerung der Knochenzellen vermittelt und als neues pharmakologisches Target von hohem wissenschaftlichen Interesse ist (Zitate 86,87).

#### Stellungnahme:

Zitat 86 (Brennan, T., Rybchyn, M., Halbout, P., Conigrave and Mason. (2007) Strontium Ranelate Effects in Human Osteoblasts Support its Uncoupling Effect on Bone Formation and Bone Resorption. ECTS, P132-T): Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation, sondern um einen Abstract.

Zitat 87 (Brennan, T., Rybchyn, M.S. and al, A.D.C.e. (2006) Strontium Ranelate Promotes Human Osteoblast Replication and Decreases their Osteoclastogenic Abilities in Primary Human Osteoblasts. ASBMR Abstract): Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation, sondern um einen Abstract.

Der Therapiehinweis im Entwurf nimmt auf dieses Thema keinen Bezug.

## Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „direkt vergleichende Studien zu etablierten Therapien, insbesondere zu Bisphosphonaten fehlen“**

### • Einwand (46):

Direkte Vergleichsstudien mit dem klinisch relevanten Endpunkt der Frakturreduktion unter den verschiedenen Osteoporosetherapeutika gibt es generell nicht, und liegen für keines der verfügbaren Osteoporosemedikamente vor. Aus biometrischen Gründen sind diese, aufgrund der dafür notwendigen Patientenzahlen von einigen zehntausend Patienten, nicht valide durchführbar. Die aktuellen DVO-Leitlinien zur Osteoporose bewerten die Therapeutika daher basierend auf placebokontrollierten Studien. Zur vergleichenden Einschätzung der Effektivität unterschiedlicher Therapieoptionen können die nachgewiesenen NNTs genutzt werden (siehe Tabelle 6).

### Stellungnahme:

Der Einwänder bestätigt die Aussage im Therapiehinweis.

Die Größe der hier angegebenen Fallzahl ist nur zu begründen durch relativ kleine Unterschiede beziehungsweise vergleichsweise kleiner Anzahl der verhinderbaren klini-

schen Ereignisse. Angesichts der Vielzahl betroffener Patientinnen sind solche Untersuchungen auch prinzipiell möglich.

Ein indirekter Vergleich ist nicht valide, da es eine Vielzahl von identifizierten Risikofaktoren gibt. Verlässliche Daten sind von daher nur von direkt vergleichenden, in Parallelgruppen geführten, randomisierten und auch ansonsten in adäquater Methodik durchgeführten Studien zu erwarten.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (47):

Bisphosphonate gelten nicht generell als Therapie der ersten Wahl, da für Ibandronat beispielsweise die Indikation für Hüft-Frakturen bereits in der Zulassung fehlt. Auch bestehen zwischen den einzelnen Bisphosphonaten teilweise große Unterschiede hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften und ihrer Frakturstudien, so dass sie, auf Grund der wissenschaftlichen Datenlage, nicht generell als Gruppe zusammengefasst werden können. (Zitate 3, 88 bis 91).

### Stellungnahme:

Zitat 88 (Nancollas, G.H., Tang, R. and et al. (2006) Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. Bone, 38, 617-627): Es handelt sich um eine nichtklinische Untersuchung zu verschiedenen Bisphosphonaten ohne patientenrelevante Endpunkte.

Zitat 89 (Lin, J.H. (1996) Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. Bone, 18, 75-85) ist eine Übersichtsarbeit zur Pharmakokinetik von Bisphosphonaten.

Zitat 90 (Russel, R.G.R. (2007) Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. Bone, 40, 21-25): Die Publikation wurde nicht beigefügt.

Zitat 91 (DVO. (2006) Stellungnahme: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Risedronat im Rahmen der Behandlung der Osteoporose. [www.dv-osteologie.de/Riso010906](http://www.dv-osteologie.de/Riso010906)): Unter dem angegebenen Link findet sich das Dokument am 05.03.2008 nicht. In der Literaturliste ist, anders als im Literaturverzeichnis, die Leitlinie der DVO angegeben.

Bisphosphonate sind unumstritten eine heterogene Gruppe mit Zulassungen für unterschiedliche Indikationen, Applikationsmodus, Dosierungen etc.

### Zugelassenes Anwendungsgebiete\*

Wirkstoff	Handelsname	Wirbelsäule	Hüfte	Männer	Glukokortikoid-induziert
Alendronsäure	FOSAMAX® 10 mg	ja	ja	ja	ja
Alendronsäure	FOSAMAX® einmal wöchentlich 70 mg Tabletten	ja	ja	nein	nein
Risedronsäure	Actonel ® 35 mg plus Calcium Filmtabletten	ja	ja	nein	nein
Ibandronsäure	Bonviva ® 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	ja	nein	nein	nein
Zoledronsäure	Aclasta ® 5 mg Infusionslösung	ja	ja	nein	nein
Teriparatid	FORSTEO	ja	nein	ja	nein
Parathyroidhormon (human)	Preotact	ja	nein	nein	nein
Raloxifen	EVISTA ® 60 mg Filmtabletten	ja	nein	nein	nein
Strontium Ranelat	PROTELOS®	ja	ja	nein	nein

\* Nur Osteoprose

FI Aclasta 5 mg Infusionslösung, Stand: August 2007

FI Actonel 35 mg plus Calcium, Stand: Januar 2007

FI Bonviva 150 mg Filmtabletten, Stand: Oktober 2006

FI Evista, abgerufen bei der EMEA am 03.03.2008, ohne Angabe eines Standes

FI Fosamax 10 mg, Stand: Mai 2006

FI Fosamax einmal wöchentlich, Stand: Oktober 2007

FI Forsteo, Stand: August 2007

FI Preotact, Stand: April 2006

FI Protelos, Stand: Januar 2008

In einem aktuellen systematischen Review der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Effective Health Care Program, veröffentlicht in *Annals of Internal Medicine*, kommt MacLean<sup>36</sup> zu der Schlussfolgerung:

„Although good evidence suggests that many agents are effective in preventing osteoporotic fractures, the data are insufficient to determine the relative efficacy or safety of these agents.“

Die Arbeitsgruppe fand neun randomisierte Studien, die verschiedene Bisphosphonate verglichen, und 16 Studien, die verschiedene Substanzgruppen untersuchten. Sie kommt zu folgendem Ergebnis:

„Thus, the head-to-head studies had 3 key findings:

- 1) within the bisphosphonate class, superiority for prevention of fractures has not been shown for any agent;
- 2) superiority for the prevention of vertebral fractures has not been demonstrated for bisphosphonates compared with calcitonin, calcium, or raloxifene; and
- 3) on the basis of 6 inadequately powered randomized trials, fracture prevention did not differ between bisphosphonates and estrogen.“

## Beschluss

Keine Änderung.

## Zur Aussage „dass Studien zur sequentiellen Therapie fehlen“

### • Einwand (48):

---

36 MacClean, C.; Newberry, S.; Maglione, M. et al.: Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis, in: *Ann. Intern. Med.* 148 (2008), S. 197-213.

Klinische Studien zu eventuellen sequentiellen Therapiestrategien sind bisher generell spärlich vorhanden (Zitate 92, 93). Strontiumranelat zeigt in einer klinischen Beobachtung, sequentiell nach antiresorptiver Bisphosphonat-Vorbehandlung, histomorphometrisch eine deutliche Verbesserung der Knochenqualität, die therapeutisch relevant ist (Zitat 94). Dies ist von klinischer Bedeutung, da lang- bzw. stark antiresorptiv wirksame Bisphosphonate, hinsichtlich ihrer anhaltend hemmenden Effekte auf den Knochenumbau und damit auf die Knochenqualität, untersucht werden (Zitate 27, 95), und aufgrund der z. B. klinisch dokumentierten, therapieresistenten Osteonekrosen des Kiefers zunehmend kritisch beurteilt werden.

#### Stellungnahme:

Zitat 27 (Ensrud, K.E., Barret-Connor E.L., Schwartz A., Black, D.M. and al., e. (2004) Randomized Trial of Effect of Alendronate Continuation versus Discontinuation in Women with low BMD: Results from the Fracture Intervention Trial Long\_Term Extension. J Bone Miner Res, 19, 1259-1269):

Ensrud publizierte eine Extensionsstudie der FIT-Untersuchung mit Alendronat. Verglichen wurden Patientinnen, die Alendronat absetzten mit solchen, die die Therapie fortsetzten. Für die Frage einer sequentiellen Behandlung der Osteoporose ist die Relevanz der Untersuchung nicht erkennbar.

Zitat 92 (Ettinger, B., et al. (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res, 19, 745-751):

Ettinger hat eine Studie zu der aufgeworfenen Fragestellung publiziert. Untersucht wurden Patientinnen, die mit Raloxifen oder Alendronat vorbehandelt waren und anschließend Teriparatid erhielten. Primärer Outcome-Parameter war BMD. Strontiumranelat wurde einer der Interventionsgruppen nicht verabreicht.

Zitat 93 (Hadji P., e.a. (2006) 12 Monate Teriparatid (rhPTH 1-34) bei Patientinnen mit und ohne vorherige antiresorptive Therapie: Interimsergebnisse aus der EUROFOR-Studie. Osteologie, Köln, F 2.5): Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation, sondern um einen Abstract, inhaltlich ist es eine Untersuchung mit Teriparatid nach überwiegend antiresorptiver Vorbehandlung und nicht mit Strontiumranelat.

Zitat 94 (Busse, B., Priemel, M., Jobke, B., Hahn, M., Zustin, J., Semler, J. and Amling, M. (2007) Effects of Strontium Ranelate Therapy after Long Term Bisphosphonate Treatment. ASBMR Abstract W477): Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation, sondern um einen Abstract, inhaltlich ist es eine Untersuchung mit Strontiumranelat nach antiresorptiver Vorbehandlung. Untersucht wurden Knochenbiopsien von 15 Patientinnen.

Zitat 95 (Black, D.M., A.Schwartz and K.E.Ensrud, e.a. (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA, 296, 2927-2938): In dieser Studie ging Black der Frage nach, welche Dauer einer Bisphosphonatbehandlung mit Alendronat optimal ist. Strontiumranelat wurde nicht untersucht.

## Beschluss

Keine Änderung.

### • Einwand (49):

Da alle klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose durchgeführt wurden, entspricht der Vorschlag im Therapiehinweis, Strontiumranelat nach einer Behandlung mit Bisphosphonaten, Raloxifen oder Parathormon einzusetzen, keiner evidenzbasierten Beurteilung.

## Stellungnahme:

Der Einwand ist generell richtig.

Allerdings stellt sich die Frage, wie bei dem hier vorliegenden Mangel an Daten damit umzugehen ist. Üblicherweise wird in der Medizin Patienten, die auf ein Arzneimittel nicht ansprechen oder es zum Beispiel wegen Unverträglichkeit absetzen müssen, die Möglichkeit eines weiteren Behandlungsversuchs eröffnet. Dies geschieht auch dann,

wenn zur Sequenztherapie oder aber explizit zum Versagen vorausgegangener Behandlungen keine Daten vorliegen. Diesem Denkmuster folgt auch der Therapiehinweis.

In der Konsequenz würde die Argumentation des Einwänders dazu führen, dass unter dem Gebot der Wirtschaftlichkeit, ohne Nachweis einer Überlegenheit beispielsweise zu Alendronat, eine Verordnungsfähigkeit von Strontiumranelat und anderen Wirkstoffen praktisch ausgeschlossen ist.

Wünschenswert wäre es, wenn es zu solchen Fallgestaltungen Untersuchungen gäbe.

## Beschluss

Keine Änderung.

## Zur Aussage der Therapiekosten

- Einwand (50):

Die Therapie mit Protelos® ist pharmakoökonomisch gesehen kosteneffektiv, v. a. auch gegenüber PTH, wie in der Aufstellung des Entwurfes dargestellt. Besonders wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Evidenz der Reduktion für Hüftfrakturen, die für Strontiumranelat im Gegensatz zu den anderen Präparaten über 5 Jahre belegt ist (Zitate 9, 10).

In den Ausführungen von Prof. Dr. Uwe Fricke im Arzneiverordnungs-Report 2005 steht hierzu:

*„Strontiumranelat (Protelos®) ist ein innovatives Arzneimittel zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.“*

*„Strontiumranelat kann als eine weitere Therapieoption für die Osteoporose empfohlen werden, zumal auch die Therapiekosten im Bereich anderer wirksamer Osteoporosemittel liegen.“ (4)*

Diese Aussage wird von der Kosten-Aufstellung in dem vorliegenden Beschluss-Entwurf eines Therapiehinweises bestätigt. Die Tages- und Jahrestherapiekosten liegen, wie dargestellt, im Rahmen der rein antiresorptiv wirksamen Vergleichstherapeutika und erheblich unterhalb, auf weniger als 1/10 des Niveaus der Osteoanabolika. Des Weiteren wird die Kosteneffektivität einer Behandlung mit Strontiumranelat durch die Studie von Borgström F. *et al* unterstrichen.

#### Stellungnahme:

Zu Zitat 9 (Reginster, J.Y., Brixen, K., Cormier, C. and Cannata, J. (2007) Strontium ranelate demonstrates vertebral and non-vertebral anti fracture efficacy including hip fractures over 5 years in post menopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 18 (Suppl 1), S21) und

Zitat 10 (Reginster, J.Y., Felsenberg, D., Boonen, S., Diez-Perez, A., Rizzoli, R., Brandi, M.L., Spector, T.D., Brixen, K., Goemaere, S., Cormier, C. *et al.* (2007) Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheum.*)

siehe Stellungnahme oben, ebenso zu der biometrischen Verlässlichkeit des Nachweises der Reduktion von Hüftfrakturen.

Borgström F. *et al.* findet sich im Anhang im Literaturverzeichnis nicht, aber als Zitat 96 in der Literaturliste. Im Anhang wird unter Zitat 96 Bruyere angeführt.

Zitat 96 des Literaturverzeichnisses (Bruyere, O., Roux, C., Detilleux, Slosman, D. and al., e. (2007) Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab*, June 12) ist eine eingereichte, aber nicht publizierte Arbeit, siehe unten.

Zitat 96 der Literaturliste (Borgström F; Jönsson B; Ström O; Kanis J, An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: Based on the results of the SOTI and TROPOS trials, *Osteoporos Int*; 17, 1781-1793 /2006) ist eine Vollpublikation. Es handelt sich um eine pharmakoökonomische Bewertung für den Raum Schweden. Ob schwedische Verhältnisse auf deutsche übertragbar

sind, ist fraglich. Im Therapiehinweis wurden keine pharmakoökonomischen Bewertungen vorgenommen.

Zum AVR siehe oben.

Die Dauer einer Behandlung ist als alleiniges Argument nicht ausreichend. Von überragender Bedeutung wäre der Nachweis einer Überlegenheit in Hinsicht auf relevante Outcome-Parameter. Ein solcher Nachweis wurde nicht vorgelegt.

In eine Kostenbetrachtung sollten auch Nebenwirkungen einbezogen werden. So verursachen schwere Nebenwirkungen Folgekosten für Diagnostik und Therapie.

Die Therapiehinweise führen generell in dem Kapitel „Kosten“ Preise der betroffenen Arzneimittel auf und keine pharmakoökonomische Analysen. Unter dem Kapitel „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung“ erfolgte die Priorisierung primär unter medizinischen Aspekten.

## Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „die Knochendichtemessung sei zur Verlaufsbeurteilung einer Behandlung mit Strontiumranelat nicht geeignet“**

### • Einwand (51):

Unter Studienbedingungen wurde ein Algorithmus errechnet, um die BMD-Messwerte von dem Strontiumeffekt zu bereinigen. Es wurde ein Korrekturfaktor für die Knochendichte-Messung unter Protelos®-Therapie, anhand von Beckenkammbiopsien, nach einer Therapiedauer von drei Jahren errechnet, da die Geräte zur Knochendichtemessung auf die Messung von Calcium in Gramm pro Fläche ausgerichtet sind.

Für eine Beurteilung der Wirkung von Strontiumranelat ist dies in der Praxis jedoch nicht erforderlich. Anders als bei den antiresorptiven Substanzen ermöglicht dieser gemessene Wert eine Abschätzung der zu erwartenden Risikoreduktion. Zu erklären ist dies damit, dass Strontium fast ausschließlich am neu gebildeten Knochen angelagert wird und deshalb eine, wenn auch durch Strontium leicht überhöhte Steigerung des BMD-Wertes, gleichbedeutend ist mit der Bildung von neuem Knochen.

(Zitate 62 und 96)

#### Stellungnahme:

Zitat 62 (Meunier, P.J., Slosman, D.O., Delmas, P.D., Sebert, J.L., Brandi, M.L., Albanese, C., Lorenc, R., Pors-Nielsen, S., De Vernejoul, M.C., Roces, A. *et al.* (2002) Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2060-2066) ist eine Dosis-Findungsstudie zu verschiedenen Dosierungen von Strontiumranelat. Knochenbiopsien wurden genommen und darin der Strontiumgehalt bestimmt. Daraus wurde eine lineare Regression zwischen Plasmaspiegel und Knochen errechnet.

„Adjusted lumbar BMG was then calculated from measured lumbar BMD using the following equation, which allows for an adjustment of 10 % (derived from *in vitro* studies, in which a strontium concentration of 1 % was found to induce a 10 % overestimation of BMD expressed in calcium hydroxyapatite equivalent...”

Ob diese Berechnung auf der Grundlage von In-vitro-Studien für klinische Zwecke relevant ist, findet sich in der Untersuchung nicht.

Zitat 96 (Bruyere, O., Roux, C., Detilleux, Slosman, D. and al., e. (2007) Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab*, June 12):

Es handelt sich um eine eingereichte, noch nicht voll publizierte Arbeit. In die Post-hoc-Analyse wurden Patientinnen aus der TROPOS- und SOTI-Studie, die Strontium erhielt

ten, eingeschlossen. Es wurde eine Korrelation zwischen BMD der Hüfte und Wirbelfrakturen gefunden, jedoch nicht zwischen BMD der Wirbelsäule und Wirbelfrakturen und keine Korrelation für nichtvertebrale Frakturen.

Unabhängig von der Belastbarkeit solcher retrospektiven Auswertungen schreiben die Autoren selbst, dass die Beziehung zwischen Knochendichte und Frakturrisiko auch durch andere Faktoren beeinflusst werden kann.<sup>37</sup>

## Beschluss

Keine Änderung.

**Zur Aussage „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“**

### • Einwand (52):

Es trifft zu, dass Knochendichtemessungen unter verschiedenen Antiosteoporotika prinzipiell nicht verglichen werden können, da unterschiedliche Veränderungen von Materialeigenschaften des Knochens erfasst werden (z. B. gesteigerte Mineralisierung bestehender Knochensubstanz vs. neu gebildetem Knochen) (Zitate 97 bis 99).

Strontiumranelat belegt erstmals eine Korrelation der Knochendichtezunahme mit der Abnahme des Frakturrisikos (96), was bisher, gemäß der DVO-Leitlinie, für andere Substanzen nicht nachgewiesen werden konnte (Zitate 3, 100, 101). Der Erfolg einer Behandlung mit Protelos® lässt sich bereits allein anhand des in der DXA-Messung gemessenen Knochendichte-Wertes (g/cm<sup>2</sup>) ablesen.

---

37 „The relation between BMD changes and fracture risk is confounded by other factors that contribute to the etiology of vertebral fracture.“

## Stellungnahme:

Zitat 96 (Bruyere, O., Roux, C., Detilleux, Slosman, D. and al., e. (2007) Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab*, June 12): Siehe oben.

Zitat 97 (Ringe, J.D. (2004) Is bone mineral density a useful parameter to monitor the treatment of osteoporosis in postmenopausal women? *Medicographia*, 26, 271-272):

Ringe äußert sich sehr zurückhaltend dahingehend, dass er eine Hypothese aufstellt, und rät dazu, die Knochendichte nicht überzubewerten.

Zitat 98 (Boivin, G., P.J. Meunier. (2002) Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2, 538-543): Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zu Bisphosphonaten.

Zitat 99 (Misof, B.M., Roschger, P., Cosman, F. and et al. (2003) effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Meab*, 88, 1150-1156): Arbeit zu Parathormon, nicht Strontiumranelat.

Zitat 100 (Bruyère, O., Roux, C., Cannata, J. and al., e. (2006) Associations between increase in bone mineral density and decrease in clinical vertebral fracture incidence during a treatment with strontium ranelate. *Osteoporos Int*, 17, OC23 (Abstract)): Kongressabstract, keine Vollpublikation.

Zitat 101 (Collette, J., Reginster, J.Y., Bruyere, O., Roux, C., Lorenc, R., Felsenberg, D. and Spector, T.D. (2007) Strontium ranelate decreases vertebral fracture risk whatever the level of pretreatment bone turnover markers. *Calcif Tissue Int*, 80, 29-30): Abstract, keine Vollpublikation.

## Beschluss

Keine Änderung.

### **Zur Aussage „Strontium wird als radioaktives Isotop Strontium-89 zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt“**

- Einwand (52):

Diese, an erster Stelle erwähnte Therapieoption des radioaktiven Isotops ist in diesem Zusammenhang nicht zielführend, zumal es in diesem Beschluss-Entwurf des G-BA um die Wirkung von Strontiumranelat in der Behandlung einer postmenopausalen Osteoporose geht.

#### Stellungnahme:

Dem wird der Therapiehinweis, wie er als Entwurf vorgelegt wurde, gerecht.

## Beschluss

Keine Änderung.

### **Zur Aussage „Für Männer ist die Therapie nicht zugelassen“**

- Einwand (53):

Studien in weiteren Indikationsbereichen werden durchgeführt, wie z. B. bei Männern.

#### Stellungnahme:

Das widerspricht der Aussage im vorgesehenen Hinweis nicht.

Beschluss

Keine Änderung.

#### **4. Stellenwert von Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie der postmenopausalen Osteoporose**

#### **5. Fazit**

- Einwand (54):

Es werden keinen neuen Aspekte und keine nicht schon erwähnte Literatur aufgeführt.

Stellungnahme:

Entfällt, siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

Im Weiteren werden verschiedene Gutachten beigefügt, auf die der BPI in der Argumentation aber nicht näher eingeht.

1. **Prof. Dr. med. A. Kurth, Abteilung für Spezielle Orthopädie und Orthopädische Chirurgie des Universitätsklinikums Friedrichsheim gGmbH, Frankfurt am Main: Stellungnahme zum Stellenwert von Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie in Hinblick auf den Entwurf zu Anlage 4 / Therpaiehinweise nach Ziffer 14 AMR zu Strontiumranelat, ohne Datum**

• Einwand (55):

Daten zur Sequenztherapie fehlen.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

• Einwand (56):

Originärer Wirkmechanismus.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (57):

Bisphosphonate sind nicht der Goldstandard.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (58):

Bisphosphonate unterscheiden sich bezüglich der Art der Wirkung und Pharmakokinetik und auch hinsichtlich der Wirksamkeit auf verschiedene Frakturarten.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

**2. Prof. Dr. Cornel Christian Sieber, Lehrstuhl für Innere Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: Wirksamkeit von Strontium-Ranelat**

**in der Therapie der Osteoporose - Sicht des Geriaters, Schreiben vom 12.11.2007**

Es findet sich kein Bezug zum Therapiehinweis.

**3. Prof. Dr. Franz Jakob, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung an der Universität Würzburg: Der molekulare Wirkmechanismus von Strontium auf Osteoblasten und Osteoklasten und deren Translation in den Gesamtorganismus in präklinischen Studien, Schreiben vom 20.11.2007**

Prof. Jakob setzt sich mit dem Wirkmechanismus auseinander. Zur klinischen Untersuchung zitiert er Meunier et al. 2004 und Arlot et al. 2007. Hierzu wurde bereits oben Stellung genommen.

**4. Prof. Dr. Johann D. Ringe, Westdeutsches Osteoporose Zentrum, Leverkusen: Stellungnahme zum Stellenwert von Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie in Hinblick auf den Entwurf zu Anlage 4 / Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR zu Strontiumranelat, Schreiben vom 31.10.2007**

• Einwand (59):

Die Feststellung, der Wirkmechanismus sei letztlich unbekannt, berücksichtigt nicht die aktuelle Studienlage im Oktober 2007.

Stellungnahme:

Der Anwender führt Arlot und Jiang an, siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

• Einwand (60):

Die Behauptung im Entwurf der Therapieempfehlung, es sei unbekannt, ob Strontium überhaupt irgendwann freigegeben würde, ist erstaunlich. Verwiesen wird auf die experimentelle Untersuchung am Affen von Boivin 2003 sowie auf Arzneiverordnungs-Report 2005 und 2006.

#### Stellungnahme:

Tierexperimentelle Untersuchungen sind für diese Fragestellung nicht ausreichend, zu der angegebenen Literaturstelle siehe oben.

Der Arzneiverordnungs-Report ist als Sekundärliteratur zu bezeichnen, siehe oben.

#### Beschluss

Keine Änderung.

#### • Einwand (61):

Strontiumranelat ist auf nationaler Ebene in der DVO-Leitlinie als eine der am besten belegten Therapieoptionen genannt und zur First-Line-Therapie der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von vertebrealen und peripheren Frakturen mit „A“ klassifiziert.

#### Stellungnahme:

Das Argument sowie die hier angegebene Literatur sind ausführlich oben bereits besprochen.

#### Beschluss

Keine Änderung.

**5. Prof. Dr. Hans-Peter Kruse, Osteoporosezentrum Hamburg: Stellungnahme zum Stellenwert von Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie in Hinblick auf den Entwurf zu Anlage 4 / Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR zu Strontiumranelat, Schreiben vom 31.10.2007**

• Einwand (62):

Strontiumranelat fördert den Aufbau von neuem, widerstandsfähigem Knochen und bremst gleichzeitig die Knochenresorption.

Stellungnahme:

Die hier angegebene Literatur ist oben bereits besprochen.

Beschluss

Keine Änderung.

• Einwand (63):

Vergleichende Darstellung verschiedener Wirkstoffe.

Stellungnahme:

Siehe ausführliche Stellungnahme hierzu oben.

Beschluss

Keine Änderung.

• Einwand (64):

Epidemiologisch werden Osteoporose-Patientinnen aufgrund ihres unterschiedlichen Risikoprofils in drei Altersklassen unterteilt. Strontiumranelat ist das einzige Medikament in der Osteoporose-Therapie, für das eine signifikante Frakturreduktion über alle drei Altersklassen hinweg wissenschaftlich belegt ist. Erst kürzlich wurde eine Subgruppenanalyse von 353 Frauen zwischen 50 und 65 Jahren aus der SOTI-Studie veröffentlicht (Zitat Roux 2007).

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

• Einwand (65):

Praktisch alle Zulassungsstudien von Bisphosphonaten waren nach oben altersbegrenzt.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

## **6. Wissenschaftliches Dossier: Protelos® (Strontiumranelat) von Servier, Stand: Oktober 2007**

In diesem Dossier wird nicht eingegangen auf den vorgelegten Therapiehinweis, sodass eine zielgerichtete Auswertung nicht möglich ist.

## 5. Literatur

1. ABDA-Datenbank: Wirkstoffdossier zu Strontiumranelat, Bearbeitungsstand: September 2005.
2. Anonym: Strontium ranelate for osteoporosis, in: DTB 44 (2006), S. 29-32.
3. Anonym: Strontium zur Therapie der Osteoporose?, in: Arzneimittelbrief 38 (2004), S: 30-31.
4. Anonym: Strontiumranelat (Protelos) bei Osteoporose?, in: Arznei-Telegramm 35 (2004), S. 137-138.
5. Audran, M.: Drug combination strategies for osteoporosis, in: Joint Bone Spine 73 (2006), S. 374-378.
6. Blake, G.M.; Fogelman, I.: Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment, in: J. Bone Miner. Res. 21 (2006), S. 1417-1424.
7. Boonen, S.; Crepaldi, G.: Reducing fracture risk in the oldest old: aging and the effect of pharmaceutical interventions in osteoporosis, in: Aging Clin. Exp. Res. 19 (2007), S. 1-3.
8. Brown, J.P.; Fortier, M.; Frame, H. et al.: Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 update, in: J. Obstet. Gynaecol. Can. 28 (2006), S. S95-S112.
9. Cambridgeshire Joint Prescribing Group Decision: Strontium ranelate (Protelos, Servier), Date of last revision: 21st January 2005, version 3, <http://www.cambsphn.nhs.uk/documents/CJPG%20Information/Decisions/Strontium%20Ranelate%20-%20Jan%202005.doc?preventCache=15%2F11%2F2006+17%3A59> [05.07.2007]
10. Center, J.R.; Nguyen, T.V.; Schneider, D. et al.: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study, in: Lancet 353 (1999), S. 878-882.
11. Cheung, A.: Strontium ranelate reduced the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, in: Evidence-Based Medicine 9 (2004), S. 149.

12. Compston, J.: Treatments for osteoporosis - looking beyond the HORIZON, in: N. Engl. J. Med. 356 (2007), S. 1878-1880.
13. Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie: Pro-phylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V., 2. Aufl., <http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/aktualisierung/DVOlang.pdf> [22.05.2006].
14. Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie: Kommentare zum Leitlinienentwurf 2006, [http://www.lutherhaus.de/osteo//leitlinien-dvo/archiv/archiv06/pages/kommentare2006/lesen.php?gb\\_ID=1&aufklappen=S29tbWVudGFyZSB6dW0gTGVPd](http://www.lutherhaus.de/osteo//leitlinien-dvo/archiv/archiv06/pages/kommentare2006/lesen.php?gb_ID=1&aufklappen=S29tbWVudGFyZSB6dW0gTGVPd) [04.07.2007].
15. De la Loge, C.; Sullivan, K.; Pinkney, R. et al.: Cross-cultural validation and analysis of responsiveness of the QUALIOST®: QUALity of Life questionnaire in OSTeoporosis, in: Health Qual. Life Outcomes 3 (2005) 69, <http://www.hqlo.com/content/3/1/69> [18.06.2007].
16. Demary, W.: Osteoprotektive Medikation: sinnvolles Monitoring, wie lange therapieren?, in: Z. Rheumatol. 65 (2006), S. 370-377.
17. El-Hajj Fuleihan, G.: Strontium ranelate - a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same?, in: N. Engl. J. Med. 350 (2004), S. 504-506.
18. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy, EMEA/33065/03, London, 3 December 2003, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf> [12.07.2007].
19. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Protelos, EMEA/H/C/560, Rev. 2, published 30/03/07, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm> [12.07.2007].
20. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Osseor, EMEA/H/C/561, Rev. 3, pub-

- lished 21/03/07,  
<http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/osseor/osseor.htm>  
 [17.07.2007].
21. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Evista, EMA/H/C/184, Rev. 11, published 23/01/07,  
<http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/evista/evista.htm>  
 [17.07.2007].
  22. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis, CPMP/EWP/552/95 Rev. 2, London, 14 December 2005, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>  
 [12.07.2007].
  23. Evista®, Fachinformation der Firma DAIICHI SANKYO Deutschland GmbH, Stand: Mai 2007.
  24. Fogelman, I.; Blake, G.M.: Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis, in: *BMJ* 330 (2005), S. 1400-1401.
  25. Johnell, O.; Hertzman, P.: What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, <http://www.euro.who.int/document/e88668.pdf> [12.07.2007].
  26. Meunier, P.J.; Reginster, J.Y.: Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis, in: *Osteoporos. Int.* 14 (2003) Suppl. 3, S. S66-S76.
  27. Meunier, P.J.; Roux, C.; Seeman, E. et al.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 350 (2004), S. 459-468.
  28. National Institute for Health and Clinical Excellence: Final appraisal determination: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Juni 2007,  
<http://guidance.nice.org.uk/download.aspx?o=437523> [02.07.2007].

29. North American Menopause Society: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society, in: *Menopause* 13 (2006), S. 340-367.
30. O'Donnell, S.; Cranney, A.; Wells, G.A. et al.: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review), in: *The Cochrane Library* (2007) Issue 2.
31. Pagalilauan, G.; Laya, M.: Strontium ranelate prevented vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, in: *Evid.-based Obstet. Gynecol.* 6 (2004), S. 216-217.
32. Protelos(R) in treatment of osteoporosis: unique dual mode of action explained and clinical benefits on bone quality highlighted, Pressemitteilung der Firma Servier vom 06.06.2006, <http://www.presseportal.de/pm/57381/832034/servier> [06.07.2007].
33. Protelos®, Fachinformation der Firma SERVIER Deutschland GmbH, Stand: Februar 2007.
34. Reginster, J.Y.; Deroisy, R.; Dougados, M. et al.: Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial, in: *Osteoporos. Int.* 13 (2002), S. 925-931.
35. Reginster, J.Y.; Meunier, P.J.: Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies, in: *Osteoporos. Int.* 14 (2003) Suppl. 3, S. S56-S65.
36. Reginster, J.Y.; Seeman, E.; De Vernejoul, M.C. et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 2816-2822.
37. Regional Drug and Therapeutic Centre: New drug evaluation No. 69: Strontium ranelate, May 2005, [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_69\\_Strontium.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_69_Strontium.pdf) [12.07.2007].

38. Ringe, J.D.: Strontiumranelat bei postmenopausaler Osteoporose: dauerhafter Fraktur-schutz durch Adjustierung des gestörten Knochenstoffwechsels, in: Arzneimitteltherapie 25 (2007), S. 216-221.
39. Ringe, J.D.: Strontiumranelat: neues Osteoporose-Therapeutikum mit dualem Wirkungs-prinzip, in: Arzneimitteltherapie 23 (2005), S. 147-152.
40. Roux, C.; Reginster, J.-Y.; Fechtenbaum, J. et al.: Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors, in: J. Bone Miner. Res. 21 (2006), S. 536-542.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of osteoporosis: a national cli-nical guideline, SIGN 71, Juni 2003, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html> [12.07.2007].
42. Scottish Medicines Consortium: Strontium ranelate 2 g granules for oral sus-pension (Pro-telos®), No. 178/05, [http://scottishmedicines.org/smc/files/strontium%20ranelate%20\(Protelos\)%20\(178-05\).pdf](http://scottishmedicines.org/smc/files/strontium%20ranelate%20(Protelos)%20(178-05).pdf) [12.07.2007].
43. Seeman E.: Unmet needs in fracture prevention: new European guidelines for the investi-gation and registration of therapeutic agents, in: Osteoporos. Int. 18 (2007), S. 569-573.
44. Seeman E.; Vellas B.; Benhamou C. et al.: Strontium ranelate reduces the risk of verte-bral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and old-er, in: J. Bone Miner. Res. 21 (2006), S. 1113-1120.
45. Seeman, E.; Delmas, P.D.: Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility, in: N. Engl. J. Med. 354 (2006), S. 2250-2261.
46. Spector, T.: Strontium ranelate (Protelos): new option in osteoporosis, in: Prescriber 16 (2005), S. 21-27.
47. Stevenson, M.; Davis, S.; Lloyd-Jones, M. et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fra-gility fractures in post-menopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.nchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].

48. Uebelhart, D.; Blumhardt, S.; Zimmermann, I. et al.: Strontiumranelat, in: Tagl. Prax. 48 (2007), S. 403-407.

Siegburg, den 15. Mai 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

## 6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

### 6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Straße 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekershaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51063 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

Die Stellungnahmeberechtigten wurden unter ihrer aktuellen Anschrift um Abgabe ihrer Stellungnahme gebeten.

## 6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



### Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:  
Dr. Monika Schütte

Telefon:  
02241 938843

Telefax:  
02241 938836

E-Mail:  
monika.schutte@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
MGS

Datum:  
24. Oktober 2007

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)  
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu „Strontiumranelat“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Strontiumranelat“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**26. November 2007**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
[therapiehinweise@g-ba.de](mailto:therapiehinweise@g-ba.de)**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Monika Schutte  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/dogq/dogq/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/dogq/dogq/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:**  
**Therapiehinweis zu Strontiumranelat**

Vom 18. Oktober 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung 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 [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

## **Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4**

### **Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR**

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

**Beschluss vom:**

**In Kraft getreten am:**

**BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx**

#### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

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

Für Strontiumranelat wird ein dualer Wirkmechanismus diskutiert: Reduktion des Knochenabbaus (antiresorptiv) und Stimulation des Knochenanbaus (anabol). Letzteres wird begründet mit Knochenumbauparametern. Allerdings gelten Knochenbiopsien am Menschen als validere Belege. In diesen konnte noch nicht abschließend gezeigt werden, dass der Wirkstoff die Knochenstruktur anabol beeinflusst.

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) in Betracht. Strontiumranelat kann als Drittlinienalternative gelten.

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 %. 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. 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.

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 extravertebralen 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 auf 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 bei vorhandenen therapeutischen Alternativen eine Umstellung der Behandlung auf Strontiumranelat allenfalls nach mindestens zwei Frakturen in den letzten 12 Monaten unter adäquater Vorbehandlung mit Bisphosphonaten und anschließend mit 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	0,56 € bis 1,70 €	204,00 € bis 620,00 €
Strontiumranelat	1,67 €	610,00 €
Parathormone	17,84 € bis 20,28 €	6.513,00 € bis 7.402,00 €
SERM	1,52 € bis 1,64 €	555,00 € bis 599,00 €

Stand: 01.08.2007

**☒ 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 chemischen Periodengruppe (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 behandelter 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 9.196 Patientinnen rekrutiert und für die beiden Studien ausgewählt. Insgesamt wurden 60.740 (73 %) in beiden Studien randomisiert. Die SOTI-Studie wurde an 1.649 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 vertebralen 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 cost-effectiveness 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 5.091 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (niedrige BMD des Oberschenkelhalses und vorangegangene 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 vertebralem 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)
vertebrale 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 cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.nchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].

Die Wirksamkeit von Strontiumranelat in der Senkung des Risikos neuer vertebraler 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 (NICE)<sup>1</sup> 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.

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

Nahrung, Milch und Milchprodukte sowie kalziumhaltige Arzneimittel können die Bioverfügbarkeit von Strontiumranelat um bis zu 60 bis 70 % reduzieren. Daher sollte Strontiumranelat in mindestens zweistündigem Abstand zum Verzehr

---

<sup>1</sup> NICE project number 04/28/01

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 EMA 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.

Thrombooseraten 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 Antikoagulanzen 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 Kreatininkinase-(CK-)Aktivität (muskuloskelettale 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 Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der**  
**Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:**

**Therapiehinweis zu Strontiumranelat**

vom 18. Oktober 2007

**Inhaltsverzeichnis**

1.	<b>Rechtsgrundlagen</b>	2
2.	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	2
3.	<b>Verfahrensablauf</b>	2
4.	<b>Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V</b>	3
5.	<b>Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises</b>	4

## 1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 24. Mai.2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Strontiumranelat vereinbart und ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

Der Entwurf des Therapiehinweises zu Strontiumranelat wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 20. September 2007 abschließend beraten und der Entwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Strontiumranelat gemäß Anlage ergänzt.

## 3. Verfahrensablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Beratung und Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4. Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

#### 4. Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts

Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

## 5. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. ABDA-Datenbank: Wirkstoffdossier zu Strontiumranelat, Bearbeitungsstand: September 2005.
2. Anonym: Strontium ranelate for osteoporosis, in: DTB 44 (2006), S. 29-32.
3. Anonym: Strontium zur Therapie der Osteoporose?, in: Arzneimittelbrief 38 (2004), S: 30-31.
4. Anonym: Strontiumranelat (Protelos) bei Osteoporose?, in: Arznei-Telegramm 35 (2004), S. 137-138.
5. Audran, M.: Drug combination strategies for osteoporosis, in: Joint Bone Spine 73 (2006), S. 374-378.
6. Blake, G.M.; Fogelman, I.: Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment, in: J. Bone Miner. Res. 21 (2006), S. 1417-1424.
7. Boonen, S.; Crepaldi, G.: Reducing fracture risk in the oldest old: aging and the effect of pharmaceutical interventions in osteoporosis, in: Aging Clin. Exp. Res. 19 (2007), S. 1-3.
8. Brown, J.P.; Fortier, M.; Frame, H. et al.: Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 update, in: J. Obstet. Gynaecol. Can. 28 (2006), S. S95-S112.
9. Cambridgeshire Joint Prescribing Group Decision: Strontium ranelate (Protelos, Servier), Date of last revision: 21st January 2005, version 3, <http://www.cambsphn.nhs.uk/documents/CJPG%20Information/Decisions/Strontium%20Ranelate%20-%20Jan%202005.doc?preventCache=15%2F11%2F2006+17%3A59> [05.07.2007]
10. Center, J.R.; Nguyen, T.V.; Schneider, D. et al.: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study, in: Lancet 353 (1999), S. 878-882.

11. Cheung, A.: Strontium ranelate reduced the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, in: Evidence-Based Medicine 9 (2004), S. 149.
12. Compston, J.: Treatments for osteoporosis - looking beyond the HORIZON, in: N. Engl. J. Med. 356 (2007), S. 1878-1880.
13. Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V., 2. Aufl., <http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/aktualisierung/DVOlang.pdf> [22.05.2006].
14. Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie: Kommentare zum Leitlinienentwurf 2006, [http://www.lutherhaus.de/osteo//leitlinien-dvo/archiv/archiv06/pages/kommentare2006/lesen.php?gb\\_ID=1&aufklappen=S29tbWVudGFyZSB6dW0gTGVPpd](http://www.lutherhaus.de/osteo//leitlinien-dvo/archiv/archiv06/pages/kommentare2006/lesen.php?gb_ID=1&aufklappen=S29tbWVudGFyZSB6dW0gTGVPpd) [04.07.2007].
15. De la Loge, C.; Sullivan, K.; Pinkney, R. et al.: Cross-cultural validation and analysis of responsiveness of the QUALIOST®: QUALity of Life questionnaire in OSTeoporosis, in: Health Qual. Life Outcomes 3 (2005) 69, <http://www.hqlo.com/content/3/1/69> [18.06.2007].
16. Demary, W.: Osteoprotektive Medikation: sinnvolles Monitoring, wie lange therapieren?, in: Z. Rheumatol. 65 (2006), S. 370-377.
17. El-Hajj Fuleihan, G.: Strontium ranelate - a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same?, in: N. Engl. J. Med. 350 (2004), S. 504-506.
18. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy, EMEA/33065/03, London, 3 December 2003, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf> [12.07.2007].
19. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Protelos, EMEA/H/C/560, Rev. 2, published 30/03/07, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm> [12.07.2007].
20. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Osseor, EMEA/H/C/561, Rev. 3, published 21/03/07, <http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/osseor/osseor.htm> [17.07.2007].

21. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Evista, EMA/H/C/184, Rev. 11, published 23/01/07, <http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/evista/evista.htm> [17.07.2007].
22. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis, CPMP/EWP/552/95 Rev. 2, London, 14 December 2005, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055295en.pdf> [12.07.2007].
23. Evista®, Fachinformation der Firma DAIICHI SANKYO Deutschland GmbH, Stand: Mai 2007.
24. Fogelman, I.; Blake, G.M.: Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis, in: *BMJ* 330 (2005), S. 1400-1401.
25. Johnell, O.; Hertzman, P.: What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, <http://www.euro.who.int/document/e88668.pdf> [12.07.2007].
26. Meunier, P.J.; Reginster, J.Y.: Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis, in: *Osteoporos. Int.* 14 (2003) Suppl. 3, S. S66-S76.
27. Meunier, P.J.; Roux, C.; Seeman, E. et al.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 350 (2004), S. 459-468.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence: Final appraisal determination: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Juni 2007, <http://guidance.nice.org.uk/download.aspx?o=437523> [02.07.2007].
29. North American Menopause Society: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society, in: *Menopause* 13 (2006), S. 340-367.
30. O'Donnell, S.; Cranney, A.; Wells, G.A. et al.: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review), in: *The Cochrane Library* (2007) Issue 2.
31. Pagalilauan, G.; Laya, M.: Strontium ranelate prevented vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, in: *Evid.-based Obstet. Gynecol.* 6 (2004), S. 216-217.

32. Protelos(R) in treatment of osteoporosis: unique dual mode of action explained and clinical benefits on bone quality highlighted, Pressemitteilung der Firma Servier vom 06.06.2006, <http://www.presseportal.de/pm/57381/832034/servier> [06.07.2007].
33. Protelos®, Fachinformation der Firma SERVIER Deutschland GmbH, Stand: Februar 2007.
34. Reginster, J.Y.; Deroisy, R.; Dougados, M. et al.: Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial, in: *Osteoporos. Int.* 13 (2002), S. 925-931.
35. Reginster, J.Y.; Meunier, P.J.: Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies, in: *Osteoporos. Int.* 14 (2003) Suppl. 3, S. S56-S65.
36. Reginster, J.Y.; Seeman, E.; De Vernejoul, M.C. et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 2816-2822.
37. Regional Drug and Therapeutic Centre: New drug evaluation No. 69: Strontium ranelate, May 2005, [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_69\\_Strontium.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_69_Strontium.pdf) [12.07.2007].
38. Ringe, J.D.: Strontiumranelat bei postmenopausaler Osteoporose: dauerhafter Frakturschutz durch Adjustierung des gestörten Knochenstoffwechsels, in: *Arzneimitteltherapie* 25 (2007), S. 216-221.
39. Ringe, J.D.: Strontiumranelat: neues Osteoporose-Therapeutikum mit dualem Wirkungsprinzip, in: *Arzneimitteltherapie* 23 (2005), S. 147-152.
40. Roux, C.; Reginster, J.-Y.; Fechtenbaum, J. et al.: Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors, in: *J. Bone Miner. Res.* 21 (2006), S. 536-542.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of osteoporosis: a national clinical guideline, SIGN 71, Juni 2003, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html> [12.07.2007].
42. Scottish Medicines Consortium: Strontium ranelate 2 g granules for oral suspension (Protelos®), No. 178/05, [http://scottishmedicines.org/smc/files/strontium%20ranelate%20\(Protelos\)%20\(178-05\).pdf](http://scottishmedicines.org/smc/files/strontium%20ranelate%20(Protelos)%20(178-05).pdf) [12.07.2007].

43. Seeman E.: Unmet needs in fracture prevention: new European guidelines for the investigation and registration of therapeutic agents, in: Osteoporos. Int. 18 (2007), S. 569-573.
44. Seeman E.; Vellas B.; Benhamou C. et al.: Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older, in: J. Bone Miner. Res. 21 (2006), S. 1113-1120.
45. Seeman, E.; Delmas, P.D.: Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility, in: N. Engl. J. Med. 354 (2006), S. 2250-2261.
46. Spector, T.: Strontium ranelate (Protelos): new option in osteoporosis, in: Prescriber 16 (2005), S. 21-27.
47. Stevenson, M.; Davis, S.; Lloyd-Jones, M. et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.nchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].
48. Uebelhart, D.; Blumhardt, S.; Zimmermann, I. et al.: Strontiumranelat, in: Tagl. Prax. 48 (2007), S. 403-407.

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess