

**Läkemedel:** strontiumranelat (protelos)

**Företag:** Les laboratoires servier

**Godkänt för försäljning:** 2004-09-21

**Granskat:** 2006-05-31

### Utlåtande från Läksaks expertgrupp för endokrinologiska och metabola sjukdomar

Strontiumranelat (Protelos) har godkänts för behandling av postmenopausal osteoporos. Studier har visat minskning av kotfrakturer, men höftfrakturer minskade endast i en subgrupp av äldre kvinnor (>74 år) med grav osteoporos. Strontiumranelat kan vara ett möjligt andrahandsalternativ när bisfosfonat är olämpligt eller som ett förstahandsalternativ för kvinnor >74 år. Som ett tredje alternativ finns injektionspreparat med teriparatid (Forsteo) för patienter med grav osteoporos och kotfrakturer när varken bisfosfonat eller strontiumranelat är passande. (2006-10-02)

## Protelos ger frakturskydd hos äldre bensköra men säkerhetsproblem finns

### Sammanfattning

Strontiumranelat (Protelos) är ett nytt läkemedel mot osteoporos bestående av stabilt strontium och ranelinsyra. Den exakta verkningsmekanismen är oklar men tillgängliga data talar för att strontium hämmar aktiviteten och också differentieringen av osteoklaster. In vitro försök har även visat en aktivering av osteoblaster [1].

I två stora (1649 respektive 5091 inkluderade postmenopausala osteoporotiska kvinnor) pågående placebokontrollerade femårsstudier, har strontiumranelat visats minska risken för en ny vertebral fraktur med cirka 40 procent efter tre års behandling. Detta motsvarande en absolut riskreduktion på cirka 10 procent. Hos en subgrupp (N = 1977) kvinnor över 74 år med T-score  $\leq -3$  i femurhalsen minskade risken för höftfraktur med 36 procent efter 3 års behandling (absolut riskreduktion 2 %).

Kliniska prövningar som visar effekten av strontiumranelat såsom primärprevention, det vill säga till patienter med osteoporos utan tidigare frakturer, saknas. Även jämförande studier med andra osteoporosläkemedel, till exempel bisfosfonater, saknas

Huruvida strontiumranelat har en additiv effekt om det ges tillsammans med till exempel bisfosfonater, raloxifen eller paratyroideahormon är helt okänt. Kliniska prövningar har visat att effekten av bisfosfonater och paratyroideahormon inte är additiv [2,3].

Vid bedömning av benmineraltätheten med dubbelenergiröntgenabsorptiometri (DXA) behöver en justering för strontiuminnehållet göras. Strontium har en ökad röntgenabsorption jämfört med kalcium. Data indikerar att cirka 50 procent av den ökning av BMD man ser efter en 3-årsbehandling beror på en passiv närvaro av strontium i ben.

En förhöjd risk för venös tromboembolism med en absolut riskökning på en procent efter tre års behandling, motsvarande cirka 50 procent ökad risk jämfört med placebo har noterats [4]. Mekanistiska studier har inte kunnat förklara bakgrunden till detta.

Kliniska prövningar där effekten av strontiumranelat såsom primärprevention, det vill säga till patienter med osteoporos utan tidigare frakturer saknas. Om strontiumranelat har en additiv effekt vid samtidig behandling med till exempel bisfosfonater, raloxifen eller paratyroideahormon är okänt. Långtidstudier samt jämförande- och kombinationsstudier med andra läkemedel mot osteoporos efterlyses.

### **Indikation, läkemedelsförmån och dosering**

Indikationen för Protelos är behandling av postmenopausal osteoporos för att minska risken för vertebral- och höftfrakturer.

Läkemedelsförmånsnämnden har beslutat att Protelos ingår i läkemedelsförmånen för bensköhetsbehandling av postmenopausal kvinnor. Subventionen begränsas till kvinnor som:

- inte kan behandlas med bisfosfonater
- är 74 år eller äldre vid behandlingsstart

En dospåse på 2 gram tas dagligen peroralt. Absorptionen av strontiumranelat reduceras vid samtidigt intag av föda, mjölk och mjölkderivat och läkemedlet bör därför tas mellan måltiderna. För bästa absorption rekommenderas att läkemedlet tas vid sänggående minst två timmar efter födointag.

### **Farmakologiska data**

Strontiumranelat dissocieras i mag-tarmkanalen till strontiumjon och ranelinsyra [5]. Biotillgängligheten för strontium är cirka 25 procent (19-27 %). Intag av läkemedlet tillsammans med kalcium eller föda reducerar biotillgängligheten med 60-70 procent jämfört med intag tre timmar efter föda. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 3-5 timmar och steady state uppnås efter två veckors behandling. Strontiums bindning till plasmaproteiner är 25 procent. Strontium har en hög affinitet till benvävnad. Det finns inga data som visar elimineringskinetiken för strontium från benvävnad efter avslutad behandling. Strontium är en divalent katjon som distribueras till skelettet och adsorberas reversibelt till ytan av hydroxylapatitkristallerna. Utsöndring sker genom njurar och mag-tarmkanalen. Halveringstiden är cirka 60 timmar.

## Benmineralstruktur och bentäthetsmätning

Djurstudier har visat att strontium som tas upp av benet distribueras heterogent med en högre koncentration i nytt jämfört med gammalt ben (både trabekulärt och kortikalt). Mindre än en kalسيومjon av tio substituerades i varje kristall även då höga doser (750 mg/kg/dag) gavs till apor. Höga doser (2-3 gånger den dos som getts i kliniska studier) till gnagare inducerade ben- och tandabnormiteter hos gnagare i form av spontana frakturer och försenad mineralisering. Benbiopsier på människa efter upp till fem års behandling med strontiumranelat har inte visat några tecken på störd benmineralisering [4].

### Benmineraltäthetsmätning (BMD) med DXA

#### (dubbelenergiröntgenabsorptiometri)

Strontium adsorberas reversibelt på hydroxylapatitkristallytan och har en ökad röntgenabsorption jämfört med kalcium. Data indikerar att cirka 50 procent av den ökning av BMD man ser efter en 3-årig behandling beror på passiv närvaro av strontium i ben. Detta är viktigt att beakta vid monitorering av behandlingseffekten med hjälp av BMD [4,5].

## Klinisk prövning

Ett stort fas III-program ligger till grund för godkännandet av strontiumranelat. Godkännandet baseras på 36 månaders data från detta program som fortfarande pågår (totalt 5 år). Fas III-programmet är en europeisk multicenterstudie (12 länder, 75 centra) och består av tre delar. Den inledande studien FIRST (Fraction International Run-In for Strontium ranelate Trial) [6] var en öppen studie med 9 196 patienter där syftet var att normalisera kalcium och vitamin D och inkludera patienterna med svår osteoporos i någon av de följande dubbelblinda, placebokontrollerade studierna: SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study) [7] och TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) [8] med behandling med 2 gram strontiumranelat per dag eller placebo. Samtliga patienter i SOTI och TROPOS fick kalcium och D-vitamin doserat individuellt.

### SOTI

I denna studie där det primära effektmåttet var reduktion av incidensen nya kotfrakturer randomiserades 1 649 postmenopausala kvinnor (postmenopausala sedan minst 5 år tillbaka). 1 442 patienter ingick i en ”intention-to-treat-population” som hade röntgenundersökning både före och efter behandlingen. Medelåldern var 69,7 år ( $\pm 7,3$ ). I studiens inklusionkriterier ingick att ha minst en tidigare röntgenverifierad osteoporotisk kotfraktur. Medel T-score i femurhalsen var  $-2,8 \pm 0,8$ . Kvinnorna fick inte ha använt vare sig bisfosfonater eller fluorider mer än 14 dagar de senaste 12 månaderna. De fick heller inte ha behandlats med östrogen, calcitonin eller calcitriol mer än en månad de senaste sex månaderna. Röntgen av ryggraden (T4 – L5) utfördes årligen och mätning av BMD var 6:e månad. För frakturutvecklingen se tabell 1.

1 260 patienter fullföljde 3-årsstudien, 628 i behandlingsgruppen och 632 i placebogruppen.

**Tabell I:** Incidensen patienter med nya vertebrala frakturer samt riskreduktion i SOTI-studien efter tre års behandling. (Från Läkemedelsverket Protelos Läkemedelsmonografi)

	Placebo %	Protelos %	Relativ riskreduktion (95% CI)	Absolut riskreduktion %	NNT
Röntgenologisk vertebral fraktur efter 1 år	11,8	6,1	49 (26 – 64) %	5,7	18
Röntgenologisk vertebral fraktur efter 3 år	32,8	20,9	41 (27 – 52) %	11,9	9
Symptomatisk vertebral fraktur efter 3 år	17,4	11,3	38 (17 – 53) %	6,1	16

Efter 3 års behandling var det 41 procent lägre risk för nya kotfrakturer i den behandlade gruppen, motsvarande en absolut riskreduktion på 12 procent (NNT 9), vilket innebär att nio patienter måste behandlas i tre år för att förhindra att en patient får en ny röntgenologisk kotfraktur.

### TROPOS

Det primära effektmåttet i denna studie var nya icke vertebrala frakturer. 5 091 postmenopausala kvinnor med en genomsnittsålder på 77 år inkluderades. Inklusionskriterier var bland annat T-score  $\leq -2,5$  i femurhalsen och en ålder över 74 år, eller en ålder mellan 70 -74 år med en ytterligare riskfaktor för fraktur (osteoporotisk fraktur efter menopaus, fallbenägenhet, hereditet för osteoporos). 39 procent (N = 1 977) var  $\geq 74$  år och hade ett T-score  $\leq -3$ . Drygt hälften av patienterna hade haft en tidigare osteoporotisk kotfraktur eller perifer fraktur före inklusionen (34 % hade tidigare vertebral fraktur). Kriterier avseende tidigare användning av osteoporosläkemedel var desamma som i SOTI-studien. 3 320 patienter fullföljde studien i tre år, 1 687 i behandlingsgruppen och 1 633 i placebogruppen.

**Tabell II:** Incidensen patienter med nya frakturer samt riskreduktion i TROPOS- studien efter tre års behandling i hela materialet och hos subgruppen med extra hög risk (T-score  $\leq -3$  och ålder  $\geq 74$  år). (Från Läkemedelsverket Protelos Läkemedelsmonografi)

	Placebo %	Protelos %	Relativ riskreduktion (95 % CI)	Absolutriskreduktion %	NNT
Vertebral fraktur	20,0	12,5	39 (27 – 49) %	7,5	13
Femurfraktur	3,0	2,5	ns	ns	ns
Femurfraktur hos kvinnor $\geq 74$ år med T-score $\leq -3$	6,4	4,3	36 (0 – 59) %	2,1	48

Efter tre års behandling sågs ingen signifikant riskreduktion vad gäller femurfrakturer. Hos en subgrupp med T-score  $\leq -3$  i femurhalsen och ålder över

74 år minskade risken för höftfraktur med 36 procent efter tre års behandling, motsvarande en absolut riskreduktion på två procent. NNT blir här 48. Risken för ny röntgenologisk vertebral fraktur reducerades med 39 procent, motsvarande en absolut riskreduktion med 7,5 procent. Detta ger ett NNT värde på 13.

## Biverkningar [5]

De totala incidenserna av biverkningar med strontiumranelat skiljde sig inte från placebo och biverkningarna var vanligen milda och övergående. De vanligaste biverkningarna var illamående och diarré. Avbrytande av behandlingen berodde huvudsakligen på illamående (1,3 % i placebogrupperna och 2,2 % i strontiumranelatgruppen).

Oönskade effekter som definieras som biverkningar sannolikt relaterade till strontiumranelatbehandlingen i fas III-studier (frekvens mot placebo, från SPC [5]):

Centrala och perifera nervsystemet: Huvudvärk (3,0 % mot 2,4 %).

Hud och subkutan vävnad : Dermatitis (2,1 % mot 1,6 %), eksem (1,5 % mot 1,2 %).

Magtarmkanalen: Illamående (6,6 % mot 4,3 %), diarré (6,5 % mot 4,6 %), lös avföring (1,1 % mot 0,2 %).

Förutom de biverkningar som redovisas i SPC har man i fas III-studier rapporterat under 4 år, störningar i det centrala och perifera nervsystemet med en högre frekvens hos patienter behandlade med strontiumranelat jämfört med placebo: störningar i medvetandet (2,5 % mot 2,0 %), minnesförlust (2,4 % mot 1,9 %) och kramper (3,0 % mot 0,1 %).

Venös tromboembolism rapporterades över tre år hos 3,3 procent hos strontiumranelatbehandlade patienterna jämfört med 2,2 procent hos placebogrupperna, OR 1,5 (95 % CI; 1,1 - 2,1). Den förhöjda risken för venös tromboembolism etablerades redan under första behandlingsåret och ökade inte därefter. Mekanistiska studier har inte kunnat ge någon förklaring [4].

## Påverkan på laboratorievärden

Övergående ökning (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av kreatinkinasa (CK; muskuloskeletal fraktion) rapporterades i fas III-studier i 1,0 procent för strontiumranelatgruppen och 0,4 procent för placebogrupperna. I de flesta fall normaliserades dessa värden spontant utan någon förändring av behandlingen.

Strontium har viss kalcimimetisk aktivitet och behandling leder till lätt sänkning av PTH och kalcium och viss höjning av fosfatnivån. Symptomatisk hypokalcemi noterades inte i de kliniska studierna.

## Interaktioner [5]

Mat, mjölk, mjölkderivat samt läkemedel som innehåller kalcium kan reducera biotillgängligheten av strontiumranelat med cirka 60 – 70 procent. Därför bör administrering av läkemedlet och dessa produkter ske med minst två timmars mellanrum.

En klinisk interaktionsstudie *in vivo* har visat att administrering av aluminium- och magnesiumhydroxider två timmar före eller samtidigt med strontiumranelat orsakade en lätt minskning i absorptionen av strontiumranelat (20 – 25 % minskning av AUC), medan absorptionen var nästan opåverkad när antacida gavs 2 timmar efter strontiumranelatintaget. Det rekommenderas därför att inta antacida minst 2 timmar efter läkemedlet.

Eftersom divalenta katjoner bildar komplex med orala tetracykliner och kinolonantibiotika i mag-tarmkanalen, och därmed reducerar deras absorption, rekommenderas inte samtidig administrering av strontiumranelat och dessa läkemedel. Som en säkerhetsåtgärd bör behandlingen med strontiumranelat avbrytas under behandling med perorala tetracykliner eller kinolonantibiotika.

Ingen interaktion observerades med peroralt tillägg av vitamin D.

### **Förpackningar, priser (juni 2006).**

*Granulat till oral suspension 2 g gult granulat*

28 styck dospåse, 368,50 kr

84 styck dospåse, 1 012 kr

Ett års behandling kostar cirka 4 416 kr.

Birgitta Norstedt Wikner

Paul Hjemdahl

Bitr.överläkare

Professor

Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

### **Referenser**

1. Reginster J.Y., Deroisy R, and Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(2):89-101.
2. Black, DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L McGowan JA, Lang TF et al; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1207-15.
3. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1216-26.
4. Läkemedelsverket. Protelos (strontiumranelat). Läkemedelsmonografi. Hämtat från [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) 2006-06-20.
5. Protelos. SPC [www] Hämtat från [www.FASS.se](http://www.FASS.se) 2006-06-20.

6. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trial for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis, *Osteoporosis Int.* 2003;14 Suppl 3:S66-76.
7. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350(5):459-68.
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adammi S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22