



**Uchwała nr 46/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych  
ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy  
pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow  
i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w ramach wykazów leków refundowanych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym częstość złamań u kobiet z osteoporozą. Jego efektywność jest podobna do bisfosfonianów, ale badania jego skuteczności i bezpieczeństwa mogły być przeprowadzone przez względnie krótki okres (5 lat). Lek jest mniej efektywny kosztowo niż stosowane obecnie w Polsce doustne bisfosfoniany.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PLE-4650-6132-4/CK/08) z dnia 28.03.2008 r., na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

**Problem zdrowotny**

Osteoporoza jest chorobą szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną masą kości i zmienioną mikroarchitekturą, co powoduje mniejszą wytrzymałość kości i większe ryzyko złamań [1]. Częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem, a na ryzyko jej wystąpienia najbardziej narażone są kobiety po menopauzie [4]. Osteoporotyczne złamania kości po niewielkich urazach lub samoistne, wskazują na zaawansowaną osteoporozę, powodują bóle, zmniejszają aktywność i jakość życia, są przyczyną inwalidztwa, a nawet śmierci.[2,3] Najwcześniej występują złamania kręgow, natomiast najgroźniejsze są skutki złamania szyjki kości udowej. Złamania szyjki kości udowej oraz kręgow występują głównie u kobiet w końcu ósmej dekady i w dziewiątej dekadzie życia, złamania nadgarstka mają miejsce w grupie wiekowej od późnych lat 70. przez ósmą dekadę życia, zaś pozostałe złamania (np. miednicy i żeber) występują przez cały okres pomenopauzalny. Potwierdzony jest również wpływ osteoporozy na inne układy ustroju, takie jak pokarmowy, oddechowy i moczowo-płciowy. [9] Według raportu WHO, wśród kobiet po menopauzie chorobowość szacuje się na 30% zaś złamania kręgow występują u ponad 20%.[10,11]

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.



## Obecna standardowa terapia

Poza zachęcaniem do ruchu i do zmniejszenia masy ciała, stosuje się leki zwiększające gęstość kości i poprawiające ich strukturę, co zapobiega złamaniom. Głównie stosuje się bisfosfoniany (podawane w Polsce doustnie), terapię hormonalną (wybiórczy modulator receptora estrogenowego – raloksyfen) lub hormonalną terapię zastępczą. Rzadko, zwykle u osób z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów, stosuje się kalcytoninę. W świecie podaje się dożylnie bisfosfoniany (alendronian lub zolendronian) oraz parathormon (teryparatyd).

## Proponowana terapia

Ranelinian strontu (Protelos®) to granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej. Preparat ten zwiększa replikację prekursorów osteoblastów, różnicowanie osteoblastów, syntezę kolagenu typu I, zmniejsza różnicowanie osteoklastów. Dzięki temu nasila proces odbudowy kości, wzmacnia strukturę kości i ze względu na działanie antyresorpcyjne zmniejsza jej niszczenie. Stront wykazuje znaczne powinowactwo do tkanki kostnej, wiąże się z białkami osocza w ok. 25%. Włączenie strontu w zastępstwie wapnia w krystaliczną strukturę kości może być częścią mechanizmu działania leku. Lek nie jest metabolizowany, lecz wydalany z moczem i kałem w ciągu kilku do kilkunastu dni (czas półtrwania wynosi ok. 60 h). [6]

Według opinii eksperta ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań kręgow i złamań pozakręgosłupowych, zwłaszcza u kobiet z ciężką osteoporozą ze złamaniami lub ich wysokim ryzykiem. Protelos może być stosowany u pacjentek po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą, z wyłączeniem osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Biorąc pod uwagę komponent działania anabolicznego, lek ten można stosować niezależnie od szybkości metabolizmu kostnego. **[Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]**[20]

## Skuteczność proponowanej terapii

Ranelinian strontu jest lekiem zapobiegającym złamaniom, zarówno kręgosłupa, jak też pozakręgowym. Skuteczność przeciwzłamaniową ranelinianu strontu udokumentowano u kobiet z osteoporozą w szerokim przedziale wieku. Badania SOTI (1649 chorych) i TROPOS (5091 chorych) objęły 1556 (23%) kobiet ponad 80 letnich (średnio 84 lata). Redukcja ryzyka złamań po 3 latach była wprawdzie mniejsza niż w grupie młodszych kobiet, ale wynosiła 31% (42% w wieku 70-80 lat i 37% w wieku młodszym). [5,7] Badanie TROPOS ocenione po 5 latach u 53% (2714 chorych), które je ukończyły wykazało zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 24%, kości udowej o 43% i pozakręgosłupowych ogólnie o 15%. [8]

## Bezpieczeństwo terapii

Z analizy wnioskodawcy a także odnalezionych opracowań ([12][13][14][15][16][17]) wynika, że działania niepożądane występują u mniej niż 5% leczonych, są to zwykle nudności, biegunka i bóle głowy. Nieco częściej występowały żylne powikłania zakrzepowe. Rzadko występowały też powikłania neurologiczne. Inne działania niepożądane to hipokalcemia (45% vs 15%), wzrost aktywności kinazy kreatyniny w osoczu powyżej normy (29% vs 18%), zespół nadwrażliwości DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Objawy neurologiczne to amnezja, ataki padaczkowe, zmiany świadomości, utrata pamięci i „encefalopatie” (odnotowano je zwłaszcza u pacjentów powyżej 80 r.ż. oraz u osób z dysfunkcją nerek).

## Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Na podstawie analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę można sądzić, że zastępując wapń i witaminę D ranelinianem strontu koszt uzyskanego QALY wyniesie 32 409 PLN.

W analizie Borgstroma z 2006 r. [18], uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu kosztowało 472 586 SEK (165 405 PLN), zaś uwzględniając dane dotyczące skuteczności z badania TROPOS (pacjentki po menopauzie, średnia wieku 77 lat, niskie BMD, wcześniejsze złamania kręgow u 33%) 259 643 SEK (90 875 PLN).

W analizie wnioskodawcy docelową populację pacjentów oszacowano na 5 883 osoby, natomiast według opinii eksperta leczenie ranelinianem strontu w praktyce klinicznej może dotyczyć około 10 000 osób. Wydatki budżetowe w ciągu jednego roku, w przypadku refundacji Protelosu na poziomie 70%, w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet po 80 roku życia wyniosą według wnioskodawcy 9 721 600 zł, a według danych eksperta 16 523 550 zł. Wydatki budżetowe w ciągu jednego roku (przy założeniu, że wszystkie kobiety z osteoporozą po 80 r. ż. będą przyjmowały ranelinian strontu) oszacowano w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę na 38 886 400 zł, natomiast dane eksperta wskazują na kwotę 156 973 725 zł.

### **Uwagi i dodatkowe zalecenia Rady Konsultacyjnej**

Zdaniem Rady należałoby rozważyć możliwość wprowadzenia programu terapeutycznego u kobiet z ciężką osteoporozą, które przebyły złamania kości i nie mogą być leczone bisfosfonianami.

### **Bibliografia**

1. Badurski J i in. „Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy, Czerwiec 2002; <http://www.pfo.com.pl/diag.html> [11.04.08r.]
2. Czerwiński E.: Wytyczne dotyczące profilaktyki osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania upadkom.; Terapia 2006
3. Lorenc R. S. i In.: Konsensus Osteoporozy: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Terapia 2007; <http://www.osteoforum.org.pl/terapia2007.html>
4. Management of osteoporosis; National Clinical Guideline of Scottish Intercollegiate Guidelines Network
5. Meunier et. al.; „The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis”; NEJM 350 (5): 459-468]
6. Portal Medycyna Praktyczna On-line <http://www.mp.pl/leki/>
7. Reginster 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 May;90(5):2816-22]
8. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in post menopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 in Press
9. Stanowisko Konferencji Uzgodnieniowej National Institutes of Health (USA): Osteoporoza - zapobieganie, diagnostyka i leczenie.; 2001
10. The North American Menopause Society: Management of osteoporosis in postmenopausal women; 2006
11. .WHO technical report series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva. World Health Organization 1994.

12. Strontium in postmenopausal osteoporosis: Too many unknowns. Prescrire July-August 2005;25(263):485-49;
13. O'Donnel et. al. „Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Review); Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
14. Stevenson M et. al. „The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women.”; Health Technology Assessment; 2007
15. Meunier et. al.; „The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis”; NEJM 350 (5): 459-468]
16. Reginster 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 May;90(5):2816-22]
17. Meunier 2002 et.al. „Strontium Ranelate: Dose-Dependent Effects in Established Postmenopausal Vertebral Osteoporosis—A 2-Year Randomized Placebo Controlled Trial”; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(5):2060–2066; 2002
18. Borgstrom F et.al; „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”; Osteoporosis International. 17(12)(pp 1781-1793), 2006.
19. Lorenc R.S. i in.; „Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie 2007; Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie”
20. Przedlacki J; “Zasady postępowania diagnostyczno-leczniczego w osteoporozie po 20 r.ż; Wydanie II zaktualizowane”; Krajowe Centrum Osteoporozy 2006