

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Valebo a souvisejících názvů (viz příloha I)

Podkladové informace

Valebo je kombinované balení sestávající z tablet s obsahem 70 mg alendronátu sodného (kyseliny alendronové) a měkkých tobolek s obsahem 1 µg alfakalcidolu. Kyselina alendronová je bisfosfonát s vysokou afinitou ke kostnímu hydroxylapatitu. Bisfosfonáty mají silný farmakodynamický účinek na aktivitu osteoklastů. Alfakalcidol je analog vitamínu D, který působí jako regulátor metabolismu vápníku a fosfátů. V játrech je rychle přeměňován na 1,25-dihydroxyvitamin D, zvaný kalcitriol. Obě léčivé látky jsou v současné době schváleny buď v monoterapii, nebo k současnému podávání (kombinované balení). Kyselina alendronová je indikována k léčbě postmenopauzální osteoporózy. Alfakalcidol je indikován u různých stavů s poruchou metabolismu vápníku nebo fosforu.

Indikace přípravku Valebo navrhovaná žadatelem byla „*Léčba postmenopauzální osteoporózy. Kyselina alendronová snižuje riziko zlomenin obratlů a proximálního femuru a u alfakalcidolu bylo u starších osob prokázáno významné snížení výskytu pádů.*“

Během decentralizovaného postupu vyjádřily dotčené členské státy názor, že role alfakalcidolu při snižování výskytu pádů nebyla prokázána. Na podporu zařazení této indikace by měla žádost vycházet z randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem nebo srovnávacím přípravkem kontrolovaných klinických studií s paralelními skupinami s dostatečným počtem pacientů.

Decentralizovaný postup byl uzavřen 210. den, přičemž se závěry referenčního členského státu souhlasila většina dotčených členských států s výjimkou Španělska, které se obávalo potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví. Bylo proto zahájeno přezkoumání skupinou CMDh. Hlavní obava ze strany Španělska nemohla být během přezkoumání skupinou CMDh vyřešena, a problém byl tedy postoupen k posouzení výboru CHMP.

Hodnocení

Aby prokázal roli alfakalcidolu při snížení výskytu pádů, odkázal se žadatel na publikované klinické studie, které podporují účinek alfakalcidolu samotného i v kombinaci s kyselinou alendronovou na zlepšení fyzické výkonnosti a snížení výskytu nevertebrálních zlomenin a pádů. Žadatel rovněž předložil populační modelování a simulaci výsledků, aby prokázal, že při vhodném a ekvivalentním dávkování není rozdíl mezi léčbou alfakalcidolem a kalcitriolem. Žadatel dále provedl metaanalýzu studií s alfakalcidolem a kalcitriolem, které zkoumaly počet osob s pády.

Studie věnované fyzické výkonnosti a rovnováze

Otevřené, multicentrické, prospektivní studie (Schacht a Ringe, 2012¹, Schacht a Ringe, 2011²) prokázaly, že léčba alfakalcidolem v dávce 1 µg vede k významnému zvýšení fyzické výkonnosti a zlepšení rovnováhy u starších žen a mužů bez ohledu na přítomnost zvýšeného rizika pádů a bez ohledu na insuficienci/deficienci vitamínu D.

Žadatel dále uvedl, že tyto výsledky u monoterapie alfakalcidolem byly potvrzeny ve studii provedené po udělení registrace s kombinovaným balením alendronátu v dávce 70 mg jednou týdně a alfakalcidolu v dávce 1 µg denně (Tevabone). Lepší výsledky funkčních testů jsou spojeny

¹ Schacht E, Ringe JD. Alfakalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatol Int* 2012;32(1):207-15.

² Schacht E, Ringe JD. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with alfakalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung* 2011; 61(1): 40-54.

s významně nižším počtem osob s pády a rizikem pádů, a proto je třeba příznivé účinky léčby alfacalcidolem na fyzickou výkonnost zvážit při posuzování výsledků alfacalcidolu při snižování výskytu pádů u starších osob a u pacientek s postmenopauzální osteoporózou.

Studie věnované snížení výskytu pádů a nevertebrálních zlomenin souvisejících s pády

Byly provedeny i další studie, které konkrétně hodnotily účinnost a bezpečnost alfacalcidolu v monoterapii a v kombinované terapii na snížení výskytu pádů u starších osob a u pacientek s postmenopauzální osteoporózou (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Tyto studie prokázaly účinnost analogů vitaminu D alfacalcidolu a kalcitriolu na výskyt pádů u starších mužů a žen a u žen po menopauze bez diagnostikované insuficience vitaminu D.

Dukas a kol. (2004) publikovali randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, ve které byl „počet osob s pády“ primárním sledovaným parametrem a do které byl zařazen dostatečný počet pacientů. Výsledky za období 36 týdnů ukázaly, že léčba alfacalcidolem je spojena s nevýznamně nižším počtem osob s pády než podávání placeba (OR (poměr šancí) 0,69, 95% CI (interval spolehlivosti): 0,41–1,16). V rámci *post-hoc* analýz zohledňujících střední hodnoty celkového příjmu vápníku byly zjištěny statisticky významné rozdíly. Bylo pozorováno významné snížení výskytu pádů u osob léčených alfacalcidolem s celkovým příjmem vápníku nad 512 mg/den (střední příjem vápníku ve studii) (OR 0,45, 95% CI 0,21–0,97, $p = 0,042$), nikoliv však u osob s příjmem vápníku pod 512 mg/den (OR 1,00, 95% CI 0,47–2,11, $p = 0,998$).

Gallagher a kol. (2004) zkoumali účinky kalcitriolu na výskyt pádů v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 489 postmenopauzálních žen s osteopenií plně zásobených vitaminem D / s dostatkem vitaminu D. V této 3leté studii léčba kalcitriolem v dávce 0,25 µg dvakrát denně významně snížila počet osob s pády (OR 0,54 (95% CI 0,31–0,94, $p < 0,03$) a incidenci pádů v porovnání s placebem (0,27 versus 0,43, $p = 0,0015$). Žadatel uvedl, že alfacalcidol v dávce 1 µg denně a kalcitriol v dávce 0,25 µg dvakrát denně jsou terapeuticky ekvivalentní, a proto se domníval, že výsledky této randomizované klinické studie lze přímo extrapolovat na alfacalcidol. Výbor CHMP byl toho názoru, že výsledky s kalcitriolem lze použít jako podpůrné údaje, ale nikoliv k učinění závěru ohledně úlohy alfacalcidolu při výskytu pádů bez konfirmačních studií s alfacalcidolem.

Ringe a kol. (2007) publikovali randomizovanou studii, ve které byly porovnávány tři léčby: „samotný alfacalcidol“, „alfacalcidol + alendronát“ a „alendronát + vitamin D + vápník“. Navíc bylo v každém rameni přidáno 500 mg vápníku denně. Kromě jiných parametrů porovnávali autoři mezi těmito třemi skupinami výskyt pádů. Kombinace „alendronát + alfacalcidol“ vykazovala po dvou letech významně větší snížení výskytu pádů v porovnání s kombinací „alendronát + prostý vitamin D + vápník“ (Mann-Whitney (MW) = 0,5506, dolní hranice intervalu spolehlivosti (CI-LB) = 0,4937, $p = 0,0407$), nikoliv ale větší přínos v porovnání se „samotným alfacalcidolem“. Samotný alfacalcidol měl po dvou letech mírně větší přínos než alendronát + vitamin D + vápník (MW = 0,5422; CI-LB = 0,4838; $p = 0,0785$). Žadatel uvedl, že skutečnost, že nebyl zjištěn významný rozdíl v počtu pádů mezi skupinami léčenými kombinací „alendronát + alfacalcidol“ a „samotným alfacalcidolem“, podtrhuje účinnost alfacalcidolu v monoterapii i v kombinaci s alendronátem při snížení výskytu pádů. Tyto výsledky podporují další dvě studie, které publikovali Ringe a Schacht (2012, 2013).

³ Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalman B, Stähelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:230-236.

⁴ Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:497-501.

⁵ Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 2007;27(5):425-34.

Kromě toho byly výsledky těchto studií, které ukazují významné snížení výskytu nevertebrálních zlomenin souvisejících s pády, potvrzeny v nezávislých metaanalýzách (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Populační farmakokinetické modelování a simulace za ustáleného stavu

Žadatel analyzoval farmakokinetické údaje alfakalcidolu a kalcitriolu s nezávislým dávkováním ze dvou studií bioekvivalence. Analýza byla provedena pomocí populačního farmakokinetického modelování s cílem potvrdit zaměnitelnost alfakalcidolu a kalcitriolu při podávání v odpovídajících přepočtených dávkách. Analýza prokázala, že expozice kalcitriolu za ustáleného stavu se po podání alfakalcidolu nebo kalcitriolu při odpovídajícím a ekvivalentním dávkování neliší. Rovněž se ukázalo, že za ustáleného stavu při přepočítaném dávkování jsou systémové hladiny ekvivalentní a že mezi AUC (plochami pod křivkou) alfakalcidolu v dávce 1 µg jednou denně a kalcitriolu v dávce 0,25 µg dvakrát denně není významný rozdíl.

Metaanalýzy studií s alfakalcidolem a kalcitriolem, které hodnotily osoby s pády

Žadatel provedl metaanalýzu nejrelevantnějších klinických studií (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ a Kaya, 2011¹¹), které uvádějí počet osob s pády po léčbě buď alfakalcidolem, nebo kalcitriolem. Výsledky ukázaly ve všech analýzách shodný poměr šancí okolo 0,65, což svědčí o spolehlivém odhadovaném účinku léčby v porovnání s placebem. Účinek léčby byl významný při každé hromadné analýze hlavních uvedených studií. Účinek léčby ve skupinové metaanalýze, dokonce včetně studií, ve kterých nebyl „počet osob s pády“ primárním sledovaným parametrem, byl tedy vždy významný, a to nezávisle na rozdílech v plánu studií.

Závěr

Výbor CHMP zvážil údaje, které předložil žadatel. Domníval se, že existuje dostatek důkazů k vyvození závěru, že v některých klinických studiích prokázal alfakalcidol snížení rizika pádů u starších osob. Výbor CHMP se domníval, že prohlášení o pádech by nemělo být zařazeno do bodu 4.1 souhrnu údajů o přípravku. Výbor CHMP však souhlasil s uvedením následující informace v bodě 5.1 souhrnu údajů o přípravku: „Některé klinické studie ukázaly, že alfakalcidol snižuje riziko pádů u starších osob.“ V příbalové informaci by měly být provedeny příslušné úpravy.

⁶ Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore mg, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on Falls. J Am Med Assoc 2004b;291(16):1999-2006.

⁷ Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of Nonvertebral Fractures with Oral Vitamin D and Dose Dependency. Arch Intern Med 2009;169(6):551-561.

⁸ O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley D A, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfalcidol for fractures and falls. J Bone Mineral Metab 2008;26: 531-542.

⁹ Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native Vitamin D on the risk of falls: A comparative meta-analysis. Calcif Tissue Int 2008;82: 102-107.

¹⁰ Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. Rheumatol Int 2013;33(3):637-43; Epub 2012 Apr 8.

¹¹ Kaya U et al. Effects of Alfalcidol on falls and balance in elderly people with Vitamin D deficiency. Turk J Phys Med Rehab 2011;57:89-93.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání iniciované Německem podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES. Španělsko bylo toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal všechny údaje, které předložil žadatel s cílem doložit úlohu alfakalcidolu při snižování výskytu pádů,
- výbor je toho názoru, že na základě dostupných výsledků klinických studií a metaanalýz byla účinnost alfakalcidolu v kombinaci s kyselinou alendronovou dostatečně prokázána. Výbor se ovšem domníval, že prohlášení o snížení výskytu pádů u starších osob by nemělo být zařazeno do indikací. Výbor CHMP souhlasil s uvedením této informace v bodě 5.1 souhrnu údajů o přípravku a v bodě 1 příbalové informace,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Valebo a souvisejících názvů (viz příloha I), u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako jejich konečná znění, k nimž se dospělo v rámci postupu koordinační skupiny, s výjimkou úprav uvedených v příloze III.