

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das positive Gutachten*

# Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

## ***Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Valebo und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)***

### **Hintergrund**

Valebo ist eine Kombinationspackung, bestehend aus Tabletten mit 70 mg Alendronat-Natrium (Alendronsäure) und Weichkapseln mit 1 µg Alfacalcidol. Alendronsäure ist ein Bisphosphonat mit hoher Affinität für das Hydroxylapatit des Knochens. Bisphosphonate haben eine starke pharmakodynamische Wirkung auf die Aktivität der Osteoklasten. Alfacalcidol ist ein Vitamin-D-Analogon, das als ein Regulator des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels wirkt. Es wird in der Leber rasch zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, sogenanntes Calcitriol, umgewandelt. Beide Wirkstoffe sind derzeit entweder als Monotherapie oder zusammen (Kombinationspackung) zugelassen. Alendronsäure wird zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (PMO) angewendet. Alfacalcidol wird bei verschiedenen Erkrankungen, bei denen eine Störung des Kalzium- oder Phosphorstoffwechsels besteht, angewendet.

Das vom Antragsteller vorgeschlagene Anwendungsgebiet für Valebo lautete: *„Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronsäure reduziert das Risiko von Wirbel- und Hüftfrakturen, wobei für Alfacalcidol eine signifikante Reduzierung der Sturzrate bei älteren Menschen nachgewiesen wurde“*.

Während des dezentralisierten Verfahrens äußerten betroffene Mitgliedstaaten die Meinung, dass die Rolle von Alfacalcidol bei der Reduzierung der Sturzrate nicht nachgewiesen worden ist. Um die Aufnahme dieses Anwendungsgebiets zu unterstützen, sollte der Antrag auf randomisierten, doppelblinden, placebo- oder komparatorkontrollierten klinischen Prüfungen mit Parallelgruppen mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten beruhen.

Das dezentralisierte Verfahren wurde am Tag 210 abgeschlossen, wobei die meisten der betroffenen Mitgliedstaaten den Schlussfolgerungen im Beurteilungsbericht des Referenzmitgliedstaates zustimmten, mit Ausnahme von Spanien, das Bedenken wegen einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit erhob. Daher wurde eine Befassung durch die CMDh eingeleitet. Die von Spanien erhobenen wesentlichen Bedenken konnten während der Befassung durch die CMDh nicht zerstreut werden, weshalb die Angelegenheit an den CHMP weitergeleitet wurde.

### **Bewertung**

Um die Rolle von Alfacalcidol bei der Reduzierung von Stürzen nachzuweisen, nahm der Antragsteller Bezug auf veröffentlichte klinische Studien, welche die Wirkung von Alfacalcidol allein und in Kombination mit Alendronsäure auf die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, auf die Inzidenz von nicht-vertebralen Frakturen und auf Stürze unterstützen. Der Antragsteller legte außerdem eine Populationsmodellierung und eine Simulation der Ergebnisse vor, um nachzuweisen, dass bei einer geeigneten und äquivalenten Dosierung kein Unterschied zwischen der Alfacalcidol- und der Calcitriol-Behandlung besteht. Der Antragsteller führte darüber hinaus eine Meta-Analyse von Studien mit Alfacalcidol und Calcitriol zur Untersuchung der Stürzenden durch.

#### *Studien zur körperlichen Leistungsfähigkeit und zum Gleichgewicht*

Die unverblindeten, multizentrischen, prospektiven Studien (Schacht und Ringe, 2012<sup>1</sup>; Schacht und Ringe, 2011<sup>2</sup>) zeigten, dass die Behandlung mit Alfacalcidol 1 µg zu einer signifikanten Erhöhung der

---

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

körperlichen Leistungsfähigkeit und des Gleichgewichts bei älteren Frauen und Männern mit und ohne erhöhtem Risiko für Stürze sowie mit und ohne Vitamin-D-Insuffizienz/Mangel führte.

Außerdem gab der Antragsteller an, dass diese Ergebnisse bezüglich der Alfacalcidol-Monotherapie in einer Studie nach der Marktzulassung zur Kombinationspackung mit 70 mg Alendronat einmal wöchentlich und 1 µg Alfacalcidol täglich (Tevabone) bestätigt wurden. Eine höhere Leistungsfähigkeit in Funktionstests ist mit einer signifikant geringeren Anzahl an Stürzenden und einem signifikant geringerem Sturzrisiko assoziiert. Daher sollten die positiven Auswirkungen der Behandlung mit Alfacalcidol auf die körperliche Leistungsfähigkeit für die Beurteilung der Ergebnisse von Alfacalcidol bei der Reduzierung von Stürzen bei älteren Menschen und bei Patienten mit PMO berücksichtigt werden.

#### *Studien zur Reduzierung von Stürzen und sturzbedingten nicht-vertebralen Frakturen*

Es wurden andere Studien durchgeführt, um speziell die Wirksamkeit und Sicherheit von Alfacalcidol als Monotherapie und als Kombinationstherapie bei der Reduzierung von Stürzen bei älteren Menschen und Patienten mit PMO zu untersuchen (Dukas, 2004<sup>3</sup>; Gallagher, 2004<sup>4</sup>; Ringe, 2007<sup>5</sup>). Diese Studien wiesen die Wirksamkeit der Vitamin-D-Analoga Alfacalcidol und Calcitriol bei Stürzen bei älteren Männern und Frauen und bei postmenopausalen Frauen ohne diagnostizierte Vitamin-D-Insuffizienz nach.

Dukas et al (2004) lieferten eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit „Anzahl an Stürzenden“ als primären Endpunkt und einer ausreichenden Anzahl von Patienten. Die Ergebnisse nach 36 Wochen zeigten, dass die Alfacalcidol-Behandlung mit nicht-signifikant weniger Stürzenden als Placebo assoziiert war (OR [Odds Ratio] 0,69, 95-%-KI (Konfidenzintervall): 0,41-1,16). Eine Post-hoc-Analyse anhand der Mediane der Gesamtkalziumzufuhr deckte statistisch signifikante Unterschiede auf. Es wurde eine signifikante Reduzierung der Stürze bei mit Alfacalcidol behandelten Probanden mit einer Gesamtkalziumzufuhr von mehr als 512 mg/Tag (mediane Ca-Zufuhr in der Studie) (OR 0,45, 95-%-KI 0,21-0,97, p = 0,042) beobachtet, jedoch nicht bei jenen mit einer Ca-Zufuhr von weniger als 512 mg/Tag (OR 1,00, 95-%-KI 0,47-2,11, p = 0,998).

Gallagher et al (2004) untersuchten die Wirkung von Calcitriol auf Stürze in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 489 postmenopausalen Frauen mit Osteopenie mit voller/ausreichender Vitamin-D-Zufuhr. Die Behandlung mit Calcitriol 0,25 µg zweimal täglich senkte signifikant die Anzahl an Stürzenden (OR 0,54, 95-%-KI 0,31-0,94, p < 0,03) und verringerte während dieser 3-jährigen Studie im Vergleich zu Placebo die Inzidenz von Stürzen (0,27 versus 0,43, p = 0,0015). Der Antragsteller gab an, dass Alfacalcidol 1 µg täglich und Calcitriol 0,25 µg zweimal täglich therapeutisch äquivalent sind, und er ist deshalb der Ansicht, dass die Ergebnisse dieser randomisierten klinischen Prüfung direkt auf Alfacalcidol extrapoliert werden können. Der CHMP war der Ansicht, dass die Ergebnisse zu Calcitriol als unterstützende Daten verwendet werden können, jedoch ohne bestätigende Studien mit Alfacalcidol keine Rückschlüsse auf die Rolle von Alfacalcidol bei der Sturzrate zulassen.

Ringe et al (2007) lieferten eine randomisierte Studie, in der drei Behandlungen verglichen wurden: „Alfacalcidol allein“, „Alfacalcidol + Alendronat“ und „Alendronat + Vitamin D + Kalzium“. Zusätzlich wurden in jedem Behandlungsarm täglich 500 mg Kalzium gegeben. Neben anderen Parametern

---

<sup>2</sup> 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 alfacalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung* 2011; 61(1): 40-54.

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> 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.

verglichen die Autoren die Sturzrate zwischen den drei Gruppen. Die Kombination „Alendronat + Alfacalcidol“ zeigte nach zwei Jahren eine signifikante Überlegenheit bei der Reduzierung von Stürzen im Vergleich zu „Alendronat + einfaches Vitamin D + Kalzium“ (Mann-Whitney [MW] = 0,5506; Konfidenzintervall Untergrenze [KI-UG] = 0,4937, p = 0,0407), jedoch keine Überlegenheit gegenüber „Alfacalcidol allein“. „Alfacalcidol allein“ war „Alendronat + einfaches Vitamin D + Kalzium“ nach zwei Jahren leicht überlegen (MW = 0,5422; KI-UG = 0,4838, p = 0,0785). Der Antragsteller gab an, dass die Wirksamkeit von Alfacalcidol als Monotherapie und in Kombination mit Alendronat bei der Reduzierung von Stürzen aufgrund des Fehlens eines signifikanten Unterschieds bei der Anzahl der Stürze zwischen den Gruppen, die mit der Kombination „Alendronat + Alfacalcidol“ und „Alfacalcidol allein“ behandelt wurden, unterstrichen wird. Diese Ergebnisse werden durch zwei weitere Studien, die von Ringe und Schacht (2012, 2013) veröffentlicht wurden, unterstützt.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse dieser Studien, die eine signifikante Verringerung sturzbedingter nicht-vertebraler Frakturen zeigten, von unabhängigen Meta-Analysen (Bischoff-Ferrari, 2004b<sup>6</sup>; Bischoff-Ferrari, 2009<sup>7</sup>; O'Donnell, 2008<sup>8</sup>; Richy, 2008<sup>9</sup>) bestätigt.

#### *Pharmakokinetische Populationsmodellierung und Simulation im Steady-State*

Der Antragsteller analysierte pharmakokinetische Daten aus zwei Bioäquivalenzstudien zu Alfacalcidol und Calcitriol, die unabhängig dosiert wurden. Die Analyse wurde unter Verwendung einer pharmakokinetischen Populationsmodellierung durchgeführt, um die Austauschbarkeit von Alfacalcidol und Calcitriol in angemessen angepassten Dosen zu bestätigen. Die Analyse zeigte, dass kein Unterschied bei der Calcitriol-Exposition im Steady-State nach Verabreichung von entweder Alfacalcidol oder Calcitriol bei angemessener und äquivalenter Dosierung besteht. Systemische Spiegel haben sich im Steady-State bei angepasster Dosierung als äquivalent erwiesen und es besteht nach sechs Monaten kein signifikanter Unterschied bei der vorhergesagten AUC (Fläche unter der Kurve) zwischen Alfacalcidol 1 µg einmal täglich (QD) und Calcitriol 0,25 µg zweimal täglich (BID).

#### *Meta-Analyse von Studien mit Alfacalcidol und Calcitriol zur Untersuchung von Stürzenden*

Der Antragsteller führte eine Meta-Analyse der relevantesten klinischen Studien (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013<sup>10</sup> und Kaya, 2011<sup>11</sup>), welche über die Anzahl an Stürzenden nach entweder Alfacalcidol- oder Calcitriol-Therapie berichteten, durch. Die Ergebnisse zeigten einen konsistenten Odds Ratio von etwa 0,65 in allen Analysen, was auf eine zuverlässige Schätzung des Behandlungseffekts im Vergleich zu Placebo hinweist. Der Behandlungseffekt war immer signifikant, wenn große berichtete Studien zusammen analysiert wurden. Daher bleibt der Behandlungseffekt in einer gruppierten Meta-Analyse auch mit Studien, in denen „Stürzende“ nicht immer den primären Endpunkt bildeten, unabhängig von Studiendesign-Unterschieden signifikant.

### **Schlussfolgerung**

Nach Berücksichtigung der vom Antragsteller eingereichten Daten gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass hinreichend Evidenz für die Schlussfolgerung vorliegt, dass in einigen klinischen Studien gezeigt wurde, dass Alfacalcidol das Risiko von Stürzen bei älteren Menschen reduziert.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

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

<sup>9</sup> 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.

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

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

Der CHMP war der Ansicht, dass die Aussage in Bezug auf Stürze in den Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht aufgenommen werden sollte. Allerdings vereinbarte der CHMP, dass die entsprechenden Informationen (*„In einigen klinischen Studien wurde gezeigt, dass Alfacalcidol das Risiko von Stürzen bei älteren Menschen reduziert.“*) in den Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollten. Die Packungsbeilage sollte entsprechend geändert werden.

## **Gründe für das positive Gutachten**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die von Deutschland eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG. Spanien war der Ansicht, dass die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.
- Der Ausschuss überprüfte alle vom Antragsteller zur Unterstützung der Rolle von Alfacalcidol bei der Reduzierung der Sturzrate eingereichten Daten.
- Der Ausschuss ist der Meinung, dass die Wirksamkeit von Alfacalcidol in Kombination mit Alendronsäure auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse aus klinischen Prüfungen und Meta-Analysen hinreichend nachgewiesen wurde. Allerdings war der Ausschuss der Auffassung, dass die Aussage zur Reduzierung der Sturzrate bei älteren Menschen nicht im Anwendungsgebiet enthalten sein sollte. Der CHMP vereinbarte, die entsprechenden Informationen in den Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 1 der Packungsbeilage aufzunehmen –

empfahl der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endversion mit der Änderung, wie in Anhang III für Valebo und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) aufgeführt, entspricht.