

## **Prilog II.**

### ***Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje***

# Znanstveni zaključci

## **Cjelokupan sažetak znanstvene procjene lijeka Valebo i povezanih naziva (vidi Prilog I.)**

### **Osnovne informacije**

Valebo je kombinirani paket koji se sastoji od tableta koje sadrže 70 mg alendronat natrija (alendronatna kiselina) i meke kapsule koje sadrže 1µg alfacalcidola. Alendronatna kiselina je bisfosfonat s visoki afinitetom za hidroksilapatit kosti. Bisfosfonati imaju snažno farmakodinamičko djelovanje na aktivnost osteoklasta. Alfacalcidol je analog vitaminu D koji djeluje kao regulator metabolizma kalcija i fosfata. Brzo se konvertira u jetri u 1.25 dihidroksivitamin D, takozvani kalcitriol. Obje djelatne tvari su trenutno odobrene kao monoterapija ili u kombinaciji (kombinirani paket). Alendronatna kiselina indicirana je za liječenje postmenopauzne osteoporoze (PMO-a). Alfacalcidol indiciran je za različita stanja, u kojima postoji poremećaj metabolizma kalcija ili fosfora.

Predložena indikacija od strane podnositelja zahtjeva za stavljanje u promet lijeka Valebo glasila je „*liječenje postmenopauzane osteoporoze. Alendronatna kiselina smanjuje rizik od vertebralnih prijeloma i prijeloma kuka, pri čemu je dokazano značajno smanjenje u stopi pada za alfacalcidol u starijih osoba*”.

Tijekom decentraliziranog postupka, zemlje članice sudionice u postupku (CMS) iznijele su svoja mišljenja da nije dokazana uloga alfacalcidola u stopi pada. U prilog uključivanja ove indikacije, zahtjev se mora temeljiti na randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima kontroliranim paralelnim grupama, placebom ili komparatorom s primjerenim brojem bolesnika.

Decentralizirani postupak zaključen je 210. dana tako što se većina CMS-ova složila sa zaključcima referentne države članice, uz iznimku Španjolske koja je istaknula potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje (PSRPH). Stoga je započet postupak upućivanja CMDh-u. Najvažnije pitanje sigurne primjene, koje je istaknula Španjolska nije uspješno riješeno tijekom postupka upućivanja CMDh-u, te je stoga predmet upućen CHMP-u.

### **Procjena**

Kako bi se dokazala uloga alfacalcidola u smanjivanju broja padova, podnositelj zahtjeva referirao je na objavljena klinička ispitivanja koja podržavaju djelovanje alfacalcidola kao monoterapije te u kombinaciji s alendronatnom kiselinom o poboljšanoj fizičkoj učinkovitosti, incidenciji nevertebralnih prijeloma i o padovima. Podnositelj zahtjeva također je dostavio modeliranje populacije i simulaciju rezultata kako bi dokazao da nema razlike između liječenja alfacalcidolom i kalcitriolom u odgovarajućoj i ekvivalentnoj dozi. Nadalje, podnositelj zahtjeva proveo je meta analizu ispitivanja s alfacalcidolom i kalcitriolom istražujući osobe koje su padale.

#### *Ispitivanja fizičke učinkovitosti i ravnoteže*

Otvorena, prospektivna ispitivanja (Schacht i Ringe, 2012.<sup>1</sup>, Schacht i Ringe, 2011.<sup>2</sup>) provedena u više centara dokazala su da je liječenje dozom alfacalcidola od 1 µg rezultiralo značajnim povećanjem u fizičkoj učinkovitosti i ravnoteži u starijih žena i muškaraca s i bez povećanog rizika od padova, kao i s i bez insuficijencije/deficijencije vitamina D.

<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.

<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.

Nadalje, podnositelj zahtjeva tvrdio je da su ovi rezultati monoterapije alfa-kalcidolom potvrđeni u ispitivanjima provedenima nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za kombinirani paket od 70 mg alendronata tjedno i 1 µg alfa-kalcidola dnevno (Tevabone). Visoka učinkovitost u funkcionalnim testovima povezana je sa značajno manjim brojem osoba koje su pale i rizikom od padova, stoga se pozitivni učinci liječenja alfa-kalcidolom na fizičku učinkovitost trebaju uzeti u razmatranje pri ocjeni rezultata alfa-kalcidola u smanjenju padova u starijih osoba i u bolesnika koji boluju od PMO-a.

#### *Ispitivanja smanjenja broja padova i nevertebralnih prijeloma povezanih s padovima*

Druga su ispitivanja provedena kako bi se posebice istražila djelotvornost i sigurnost alfa-kalcidola u monoterapiji i kombiniranoj terapiji za smanjenje broja padova u starijih osoba i bolesnika koji boluju od PMO-a (Dukas, 2004.<sup>3</sup>; Gallagher, 2004.<sup>4</sup>; Ringe, 2007.<sup>5</sup>). Ova su ispitivanja pokazala da djelotvornost analoga vitamina D, alfa-kalcidola i kalcitriola, za padove u starijih muškaraca i žena kao i u postmenopauzanih žena u kojih nije dijagnosticirana insuficijencija vitamina D.

Dukas et al (2004.) predstavili su randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom s „brojem osoba koje padaju” kao primarnom završnom točkom i primjerenim brojem bolesnika. Rezultati prikupljeni tijekom 36 tjedana pokazali su da je liječenje alfa-kalcidolom povezano s manje osoba s neznačajnim padom u odnosu na placebo (OR (omjer izgleda) 0,69, 95% CI (interval pouzdanosti): 0,41-1,16). *Post hoc* analize provedene po medijanima ukupnog unosa kalcija otkrile su statistički značajne razlike. Uočeno je značajno smanjenje pada u subjekata liječenih alfa-kalcidolom s ukupnim unosom kalcija većim od 512 mg/d (medijan unosa Ca u ispitivanju) (OR 0,45; 95% CI 0,21-0,97,  $p=0,042$ ), no ne u onih osoba s unosom Ca manjim od 512 mg/d (OR 1,00, 95% CI 0,47-2,11,  $p=0,998$ ).

Gallagher et al (2004.) ispitali su djelovanje kalcitriola na padove u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebom u 489 postmenopauzanih žena s popunjenošću/viškom vitamina D, koje boluju od osteopenije. Liječenje dozom kalcitriola od 0,25 µg dva puta dnevno značajno je smanjilo broj osoba koje su padale (OR 0,54 (95% CI 0,31-0,94,  $p<0,03$ ) te je smanjio incidenciju padova u usporedbi s placebom (0,27 u odnosu na 0,43,  $p=0,0015$ ) u ovom trogodišnjem ispitivanju. Podnositelj zahtjeva tvrdio je da su doza alfa-kalcidola od 1 µg dnevno i doza kalcitriola od 0,25 µg dva puta dnevno terapijski ekvivalenti, te stoga oni smatraju da se rezultati ovog randomiziranog kliničkog ispitivanja mogu ekstrapolirati na alfa-kalcidol. CHMP je bio mišljenja da se rezultati prikupljeni za kalcitriol mogu iskoristiti kao potporni podaci, no ne pružaju nikakve zaključke o ulozi alfa-kalcidola u stopi padova bez potvrdnih ispitivanja s alfa-kalcidolom.

Ringe et al (2007.) predstavio je randomizirano ispitivanje, u kojem su uspoređena tri liječenja; i to „monoterapija alfa-kalcidolom”, „alfa-kalcidol + alendronat” i „alendronat + vitamin D + kalcij”. Nadalje, 500 mg kalcija dnevno dodano je u svaku ruku. Uz ostale parametre, autori ispitivanja usporedili su stopu padova u tri grupe. Kombinacija „alendronat + alfa-kalcidol” pokazala je značajnu superiornost u smanjenju broja padova u usporedbi s „alendronatom + običnim vitaminom D + kalcijem” nakon dvije godine (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; donja granica intervala pouzdanosti(CI-LB) = 0,4937;  $p=0,0407$ ), no ne i superiornost u odnosu na „monoterapiju alfa-kalcidolom”. Monoterapija alfa-kalcidolom bila je neznatno superiornija u odnosu na terapiju alendronatom + običnim vitaminom D + kalcijem nakon dvije godine (MW = 0,5422; CI-LB = 0,4838;  $p = 0,0785$ ). Podnositelj zahtjeva

<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.

tvrdio je da nema značajnih razlika u količini padova utvrđenoj za svaku grupu liječenu kombinacijom „alendronata + alfacalcidola” i „monoterapijom alfacalcidola”. Ovime se naglašava djelotvornost alfacalcidola kao monoterapije, kao i u kombinaciji s alendronatom za smanjenje broja padova. Ovi su rezultati podržani dvama drugim ispitivanjima objavljenima od strane Ringe i Schacht (2012., 2013.).

Nadalje, rezultati ovih ispitivanja koji dokazuju značajno smanjenje u broju nevertebralnih prijeloma povezanih s padovima, potvrđeni su od strane nezavisnih meta analiza (Bischoff-Ferrari, 2004.<sup>6</sup>; Bischoff-Ferrari, 2009.<sup>7</sup>; O'Donnell, 2008.<sup>8</sup>; Richy, 2008.<sup>9</sup>).

#### *Populacijsko farmakokinetičko modeliranje i simulacija u stabilnom stanju*

Podnositelj zahtjeva analizirao je farmakokinetičke podatke alfacalcidola i kalcitriola koji su dozirani nezavisno od dva ispitivanja bioekvivalentnosti. Analiza je provedena primjenom populacijskog farmakokinetičkog modeliranja kako bi se potvrdila zamjenjivost alfacalcidola i kalcitriola prilikom primjene u odgovarajućim određenim dozama. Analiza je pokazala da nema razlike u izlaganju kalcitriolu u stabilnom stanju nakon primjene alfacalcidola ili kalcitriola u odgovarajućem i ekvivalentnom doziranju. Dokazano je da su sistemske razine ekvivalentne u stabilnom stanju pri skaliranom doziranju te da nema značajne razlike u predviđenom AUC-u (području ispod krivulje) u šest mjeseci između alfacalcidola od 1 µg jednom dnevno (QD) i kalcitriola od 0,25 µg dva puta dnevno (BID).

#### *Meta analiza ispitivanja u osoba koje padaju, a uzimaju alfacalcidolon i kalcitriolon*

Podnositelj zahtjeva proveo je meta analizu najvažnijih kliničkih ispitivanja (Gallagher, 2004.; Dukas, 2004.; Ringe, 2013.<sup>10</sup> i Kaya, 2011.<sup>11</sup>) koja su prijavila broj osoba koje padaju nakon terapije alfacalcidolom ili kalcitriolom. Rezultati su pokazali konzistentan omjer izgleda pri otprilike 0,65 u svim analizama, što ukazuje na pouzdanu procjenu djelovanja liječenja u usporedbi s placebom. Djelovanje liječenja smatralo se uvijek važnim prilikom zajedničke analize većih prijavljenih ispitivanja. Stoga, djelovanje liječenja u grupiranoj meta analizi, čak i u slučaju ispitivanja u slučaju koji „osobe koje padaju” nisu uvijek bila primarna završna točka, ostaje značajan nezavisna razlika u dizajnu.

### **Zaključak**

Nakon razmatranja podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva, CHMP je zaključio da postoji dovoljno dokaza za donošenje zaključka kako je u pojedinim kliničkim ispitivanjima dokazano da alfacalcidol smanjuje rizik od padova u starijih osoba.

CHMP smatra da se izjava o padovima ne treba uključiti u dio 4.1 SPC-a. No, CHMP je suglasan da se odgovarajuće informacije navedu u dijelu 5.1 SPC-a „U pojedinim kliničkim ispitivanjima dokazano je da alfacalcidol smanjuje rizik od padova u starijih osoba”. Prema tome treba izmijeniti uputu o uporabi.

<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.

## ***Razlozi za pozitivno mišljenje***

Budući da

- je Odbor razmotrio obavijest o postupku upućivanja kojeg je pokrenula Njemačka u skladu sa člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Španjolska je smatrala da izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet predstavlja potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravstvo.
- je Odbor pregledao sve podatke dostavljene od strane podnositelja zahtjeva kako bi podržalo ulogu alfakalcidola u smanjivanju stope padova.
- je Odbor mišljenja da je, na temelju dostupnih rezultata kliničkih ispitivanja i meta analiza, djelotvornost alfakalcidola u kombinaciji s alendronatnom kiselinom odgovarajuće dokazana. No, Odbor je smatrao da se izjava o smanjenju stope padova u starijih osoba ne treba uključiti u indikaciju. CHMP je pristao dostaviti odgovarajuću informaciju u dijelu 5.1 Sažetka opisa svojstava lijeka i dijelu 1. Upute o uporabi.

CHMP je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje sažetak opisa svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku ostaju jednaki konačnim verzijama usuglašenima tijekom postupka koordinacijske grupe s izmjenama navedenima u Prilogu III. za lijek Valebo i povezane nazive (vidi Prilog I.).