

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Valebo и свързани с него имена (вж. приложение I)

Основна информация

Valebo представлява комбинирана опаковка, която се състои от таблетки, съдържащи 70 mg натриев алендронат (алендронова киселина), и меки капсули, съдържащи 1 µg алфакалцидол. Алендроновата киселина представлява бисфосфонат с висок афинитет към хидроксиапатита в костите. Бисфосфонатите имат силно фармакодинамично действие върху остеокластната активност. Алфакалцидол представлява аналог на витамин D, който действа като регулатор на метаболизма на калция и фосфатите. В черния дроб бързо се преобразува до 1,25-дихидроксивитамин D, наричан още калцитриол. Понастоящем и двете активни вещества са разрешени за употреба като самостоятелно лечение или заедно (комбинирана опаковка). Алендроновата киселина е показана при лечението на постменопаузална остеопороза (ПМО). Алфакалцидол е показан при различни състояния, при които има нарушение на метаболизма на калция и фосфора.

Предложеното от заявителя показание за Valebo е *„Лечение на постменопаузална остеопороза. Алендроновата киселина понижава риска от фрактури на прешлени и на бедрената кост, като за алфакалцидол е демонстрирано значимо намаляване на честотата на паданията при лицата в старческа възраст.“*

По време на децентрализираната процедура заинтересованите държави членки (ЗДЧ) изразяват мнението, че не е демонстрирана ролята на алфакалцидол при понижението на честотата на падания. За да бъде подкрепено включването на това показание, заявлението следва да се основава на паралелно-групови, рандомизирани, двойно-слепи, контролирани с плацебо или средство за сравнение клинични изпитвания с достатъчен брой пациенти.

Децентрализираната процедура приключва на ден 210, като повечето от ЗДЧ се съгласяват със заключенията на референтната държава членка, с изключение на Испания, която вижда потенциален сериозен риск за общественото здраве (ПСРОЗ). По този начин е задействана процедура по сезиране на CMDh. Основните опасения, повдигнати от Испания, не могат да бъдат разсеяни по време на процедурата по сезиране на CMDh и затова въпросът е отнесен към CHMP.

Оценка

За да бъде демонстрирана ролята на алфакалцидол при намаляване на паданията, заявителят се позовава на публикувани клинични изпитвания, които подкрепят ефекта от алфакалцидол самостоятелно и в комбинация с алендронова киселина при подобрението на физическата издръжливост, честотата на невертебрални фрактури и паданията. Заявителят предоставя също така популационно моделиране и симулация на резултатите, за да демонстрира, че няма разлика между лечението с алфакалцидол и калцитриол при подходящо и съответстващо дозиране. Той допълнително извършва мета-анализ на изпитванията с алфакалцидол и калцитриол, изследващи пациенти с падания.

Проучвания върху физическата издръжливост и равновесието

Откритите, многоцентрови, проспективни проучвания (Schacht и Ringe, 2012¹, Schacht и Ringe, 2011²) демонстрират, че лечението с 1 µg алфакалцидол води до значимо повишение на

¹ 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.

физическата издръжливост и подобряване на равновесието при мъже и жени в старческа възраст със и без повишен риск от падания, както и със и без недостатъчност/недостиг на витамин D.

Освен това заявителят твърди, че тези резултати от монотерапията с алфакалцидол са потвърдени при изпитване след разрешаването за употреба на комбинираната опаковка от 70 mg алендронат седмично и 1 µg алфакалцидол дневно (Tevabone). По-високата издръжливост при функционалните изследвания е свързана със значително намаляване на пациентите с падания и риска от падания. Затова положителните ефекти от лечението с алфакалцидол върху физическата издръжливост трябва да бъдат взети предвид при оценката на резултатите от алфакалцидол при намаляване на паданията при лица в старческа възраст и пациентки с ПМО.

Проучвания върху намаляване на паданията и свързаните с падане невертебрални фрактури

Извършени са други проучвания конкретно върху ефикасността и безопасността на алфакалцидол в монотерапия и комбинирана терапия върху намаляването на паданията при пациенти в напреднала възраст и пациентки с ПМО (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Те демонстрират ефикасността на аналозите на витамин D – алфакалцидол и калцитриол, при паданията при мъже и жени в старческа възраст и при жени в постменопауза без диагностицирана недостатъчност на витамин D.

Dukas и сътр. (2004) представят рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване с достатъчен брой пациенти, при което първостепенният параметър е броят на пациентите с падания. Резултатите след 36 седмици показват, че лечението с алфакалцидол се свързва с незначително по-малък брой пациенти с падания, отколкото при лечението с плацебо (OR (съотношение на шансовете) 0,69, 95% CI (доверителен интервал): 0,41-1,16). Последващ анализ по медианите на общия прием на калций установява статистически значими разлики.

Наблюдавано е значимо намаляване на паданията при лекуваните с алфакалцидол пациенти с общ прием на калций повече от 512 mg/ден (медиана на приема на Ca в проучването) (OR 0,45, 95% CI 0,21-0,97, p=0,042), но не и при тези с прием по-малък от 512 mg/ден (OR 1,00, 95% CI 0,47-2,11, p=0,998).

Gallagher и сътр. (2004) изследват ефектите от калцитриол върху паданията при рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 489 постменопаузални жени с остеопения и витамин D в норма. В това тригодишно изпитване лечението с 0,25 µg калцитриол два пъти дневно значително понижава броя на пациентите с падания (OR 0,54, 95% CI 0,31-0,94, p<0,03), както и честотата на падания спрямо лечението с плацебо (0,27 спрямо 0,43, p=0,0015). Заявителят твърди, че 1 µg алфакалцидол дневно и 0,25 µg калцитриол два пъти дневно са терапевтично еквивалентни. Следователно счита, че резултатите от това рандомизирано клинично изпитване могат да бъдат директно екстраполирани към алфакалцидол. CHMP е на мнение, че резултатите при калцитриол могат да бъдат използвани като подкрепящи данни, но не са категорични относно ролята на алфакалцидол при честотата на падания без потвърждаващи изпитвания с алфакалцидол.

Ringe и сътр. (2007) представят рандомизирано изпитване, при което са сравнени три лечения – алфакалцидол самостоятелно, алфакалцидол + алендронат и алендронат + витамин D + калций.

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 alfacalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung* 2011; 61(1): 40-54.

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.

Също така във всяко от рамената са добавяни 500 mg калций дневно. Освен останалите параметри, авторите сравняват честотата на падания между трите групи. Комбинацията алфакалцидол + алендронат демонстрира значително по-висока ефикасност при намаляване на паданията спрямо алендронат + витамин D + калций след две години (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; долна граница на доверителния интервал (CI-LB) = 0,4937; $p = 0,0407$), но не и спрямо алфакалцидол самостоятелно. Алфакалцидол самостоятелно е едва малко по-ефективен спрямо алендронат + обикновен витамин D + калций след две години (MW = 0,5422; CI-LB = 0,4838; $p = 0,0785$). Заявителят твърди, че тъй като не е установена значителна разлика в броя на паданията между групите, лекувани с комбинацията алендронат + алфакалцидол и алфакалцидол самостоятелно, това подчертава ефикасността на алфакалцидол както като монотерапия, така и в комбинация с алендронат при намаляване на паданията. Тези резултати се подкрепят от две други проучвания, публикувани от Ringe и Schacht (2012, 2013).

Също така резултатите от тези проучвания, показващи значимо намаляване на свързаните с падания невертебрални фрактури, са потвърдени от независим мета-анализ (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Популационно фармакокинетично моделиране и симулация при стабилно състояние

Заявителят анализира фармакокинетичните данни за алфакалцидол и калцитриол, прилагани независимо един от друг при две проучвания за биоеквивалентност. Анализът е извършен посредством популационно фармакокинетично моделиране, което да потвърди взаимозаменяемостта на алфакалцидол и калцитриол, прилагани в подходящо пригодени дози. Той демонстрира, че след прилагането на алфакалцидол или калцитриол при подходящо и еквивалентно дозиране няма разлика в експозицията към калцитриол при стабилно състояние. Установено е, че при адаптирани дози системните нива са еквивалентни при стабилно състояние и няма значима разлика в очакваната AUC (площ под кривата) на шестия месец между 1 μg алфакалцидол веднъж дневно и 0,25 μg калцитриол два пъти дневно.

Мета-анализ на изпитванията с алфакалцидол и калцитриол, проучващи пациенти с падания

Заявителят извършва мета-анализ на най-скорошните клинични изпитвания (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ и Kaya, 2011¹¹), в които се съобщава броят на пациентите с падания след лечение с алфакалцидол или калцитриол. Резултатите показват устойчиво съотношение на шансовете от около 0,65 при всички анализи, което предполага надеждна прогноза за ефекта от лечението в сравнение с плацебо. Лечебният ефект винаги е значим, когато по-важните съобщени изпитвания биват анализирани заедно. Следователно при обобщен мета-анализ, дори когато пациентите с падания не винаги са първостепенният параметър, лечебният ефект остава значим независимо от разликите в дизайна на изпитването.

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 alfacalcidol 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. 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.

¹¹ 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.

Заключение

След като разглежда данните, представени от заявителя, СНМР счита, че съществуват достатъчно доказателства да се направи заключение, че при някои клинични изпитвания е демонстрирано, че алфакацидол понижава риска от падания при лицата в старческа възраст.

СНМР счита, че твърдението относно паданията не трябва да се включва в точка 4.1 от КХП.

Въпреки това СНМР одобрява включването на съответната информация в точка 5.1 от КХП – *„При някои клинични проучвания е демонстрирано, че алфакалцидол понижава риска от падания при лицата в старческа възраст“*. Листовката трябва да бъде съответно изменена и допълнена.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че:

- Комитетът разглежда известието за сезирането, задействано от Германия по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета. Испания счита, че издаването на разрешение за употреба представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве;
- Комитетът разглежда всички данни, представени от заявителя в подкрепа на ролята на алфакалцидол при намаляване на честотата на падания;
- Комитетът е на мнение, че въз основа на наличните резултати от клиничните изпитвания и мета-анализите ефикасността на алфакалцидол в комбинация с алендонова киселина е демонстрирана в достатъчна степен. Той обаче счита, че твърдението относно намаляването на честотата на падания при лицата в старческа възраст не трябва да бъде включено в показанието. CHMP одобрява включването на съответната информация в точка 5.1 от кратката характеристика на продукта и точка 1 от листовката.

CHMP препоръчва издаване на разрешения за употреба на Valebo и свързани с него имена, при което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковките и листовката се запазват в окончателните им варианти, съгласувани по време на процедурата в Координационната група, с изменението и допълнението, посочени в Приложение III за Valebo и свързани с него имена (вж. Приложение I).