

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

A Valebo és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Háttér-információ

A Valebo 70 mg nátrium-alendronát (alendronsav) tartalmú tablettákból és 1 µg alfakalcidol tartalmú lágy kapszulákból álló kombinált csomagolás. Az alendronsav egy biszfoszfonát, amely magas affinitást mutat a csontban található hidroxil-apatit felé. A biszfoszfonátok erős farmakodinámiás hatással bírnak az oszteoklasztok aktivitására. Az alfakalcidol egy D-vitamin analóg, amely a kalcium és foszfát metabolizmust szabályozza. A májban gyors ütemben alakul át 1,25-dihidroxi-D-vitaminná, úgynevezett kalcitriollá. Jelenleg mindkét hatóanyag engedélyezett monoterápiában vagy együttesen (kombinált csomag). Az alendronsav a posztmenopauzális csonttritkulás kezelésére javallott. Az alfakalcidol különböző olyan állapotokban indikált, amelyekben a kalcium vagy foszfát metabolizmus zavara áll fenn.

A kérelmező által a Valebo vonatkozásában javasolt indikáció a következő volt: *„Posztmenopauzális csonttritkulás kezelése. Az alendronsav csökkenti a csigolya- és csípőtörések kockázatát, míg az alfakalcidol vonatkozásában időseknél jelentős csökkenést mutattak ki az elesések gyakoriságában.”*

A decentralizált eljárás során az érintett tagállamok kifejtették véleményüket, miszerint nem igazolt az alfakalcidol szerepe az elesések gyakoriságának csökkenésében. Ezen indikáció felvételének alátámasztására a kérelemnek megfelelő betegszámmal, párhuzamos csoportokkal végzett, randomizált, kettős vak, placebóval vagy összehasonlító termékkel kontrollált klinikai vizsgálatokon kell alapulnia.

A decentralizált eljárást a 210. napon zárták le, és az érintett tagállamok többsége egyetértett a referencia-tagállam következtetéseivel, kivéve Spanyolországot, amely potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat lehetőségét vetette fel. Ezért a CMDh előtti beterjesztésre került sor. A Spanyolország által felvetett súlyos aggályt a CMDh előtti beterjesztés során nem lehetett feloldani, ezért az ügyet a CHMP elé terjesztették.

Értékelés

Annak érdekében, hogy igazolja az alfakalcidol szerepét az elesések csökkenésében, a kérelmező olyan publikált klinikai vizsgálatokra hivatkozott, amelyek alátámasztották az alfakalcidol hatását a fizikai teljesítőképesség javulására, a nem csigolyát érintő törések gyakoriságára és az elesésekre, önmagában és alendronsavval kombinálva. A kérelmező továbbá benyújtotta az eredmények populációs modellezését és szimulációját annak bizonyítására, hogy megfelelő és egyenértékű adagolás esetén nincs különbség az alfakalcidol és kalcitriol kezelés között. Továbbá a kérelmező metaanalízist készített az alfakalcidollal és kalcitriollal végzett, eleső betegeket vizsgáló tanulmányokról.

Vizsgálatok a fizikai teljesítőképesség és egyensúly vonatkozásában

A nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálatok (Schacht és Ringe, 2012¹, Schacht és Ringe, 2011²) igazolták, hogy az 1 µg alfakalcidollal végzett kezelés a fizikai teljesítőképesség és egyensúly

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.

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.

szignifikáns javulását eredményezte idős nőknél és férfiaknál az elesések fokozott kockázatával vagy anélkül, illetve D-vitamin elégtelenséggel/hiánnyal vagy anélkül.

Továbbá a kérelmező állítása szerint az alfacalcidol-monoterápiára vonatkozó ezen eredményeket alátámasztották a heti 70 mg alendronátot és napi 1 µg alfacalcidolt tartalmazó kombinált csomagolás (Tevabone) jóváhagyást követően végzett vizsgálatában. A funkcionális tesztek során mért magasabb teljesítőképesség összefüggést mutat az eleső betegek szignifikánsan alacsonyabb számával és az elesések szignifikánsan kisebb kockázatával, ezért időseknél és posztmenopauzális csonttritkulásban szenvedő betegeknél az elesések számának csökkenése tekintetében az alfacalcidolra vonatkozó eredmények értékelésénél figyelembe kell venni az alfacalcidol kezelés pozitív hatását a fizikai teljesítőképességre.

Vizsgálatok az elesések és az elesések kapcsán kialakuló, nem csigolyát érintő törések csökkenésének vonatkozásában

Más vizsgálatokat azért végeztek, hogy speciálisan az alfacalcidol hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálják monoterápiában és kombinációban idősek és posztmenopauzális csonttritkulásban szenvedő betegek elesésének csökkentésében (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Ezek a vizsgálatok igazolták a D-vitamin analóg alfacalcidol és kalcitriol hatékonyságát az elesések vonatkozásában idős férfiaknál és nőknél, valamint posztmenopauzális nőknél igazolt D-vitamin elégtelenség nélkül.

Dukas *et al.* (2004) randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatról számoltak be, amelynek primer végpontja az „eleső betegek száma” volt, és megfelelő számú beteggel végezték. Az eredmények 36 hét elteltével azt mutatták, hogy az alfacalcidol kezelés esetében az eleső betegek száma nem szignifikáns módon csökkent a placebohoz képest (OR [esélyhányados] 0,69, 95% CI [konfidencia intervallum]: 0,41-1,16). Az összes kalciumbevitel mediánjaival végzett *post hoc* elemzés statisztikailag szignifikáns különbségeket mutatott. Szignifikánsan csökkent az elesések száma azoknál az alfacalcidollal kezelt vizsgálati alanyoknál, akiknél az összes kalciumbevitel meghaladta az 512 mg/nap mennyiséget (medián kalciumbevitel a vizsgálatban) (OR 0,45; 95% CI 0,21-0,97, $p=0,042$) azokhoz képest, akiknél a kalciumbevitel kevesebb volt, mint 512 mg/nap (OR 1,00, 95% CI 0,47-2,11, $p=0,998$).

Gallagher *et al.* (2004) egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban tanulmányozta a kalcitriol hatását az elesésekre, amelyben 489 posztmenopauzális, bőséges/elégséges D-vitamin szinttel rendelkező, oszteopénias (csökkent csontállományú) nő vett részt. Ebben a három évig tartó vizsgálatban a naponta kétszer 0,25 µg kalcitriol kezelés szignifikánsan csökkentette az eleső betegek számát (OR 0,54 (95% CI 0,31-0,94, $p<0,03$), és mérsékelte az elesések kockázatát a placebohoz képest (0,27, illetve 0,43, $p=0,0015$). A kérelmező állítása szerint napi 1 µg alfacalcidol és naponta kétszer 0,25 µg kalcitriol a terápia szempontjából egyenértékű, és ezért úgy vélte, hogy ennek a randomizált klinikai vizsgálatnak az eredményei közvetlenül extrapolálhatók az alfacalcidolra. A CHMP azon a véleményen volt, hogy a kalcitriollal nyert eredményeket fel lehet használni alátámasztó adatokként, de nem lehet belőlük következtetést levonni az alfacalcidol elesések gyakoriságában játszott szerepét illetően anélkül, hogy igazoló vizsgálatokat végeznének az alfacalcidollal.

Ringe *et al.* (2007) randomizált vizsgálatról számoltak be, amelyben háromféle kezelést hasonlítottak össze: „alfacalcidol-monoterápia”, „alfacalcidol + alendronát” és „alendronát + D-vitamin + kalcium”.

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.

Továbbá minden vizsgálati karban napi 500 mg kalciumot adtak. Egyéb paraméterek mellett a szerzők a három csoportban előforduló esések gyakoriságát hasonlították össze. Két év elteltével az „alendronát + alfacalcidol” kombináció az esések csökkentésében szignifikánsan felülmúlta az „alendronát + egyszerű D-vitamin + kalcium” kombinációt (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; konfidencia intervallum alsó határa (CI-LB) = 0,4937; $p=0,0407$), de nem bizonyult jobbnak az „alfacalcidol-monoterápiánál”. Két év elteltével az alfacalcidol-monoterápia kissé felülmúlta az „alendronát + egyszerű D-vitamin + kalcium” kombinációt (MW = 0,5422; CI-LB = 0,4838; $p = 0,0785$). A kérelmező állítása szerint, mivel nem mutattak ki szignifikáns különbséget az esések számában az „alendronát + alfacalcidol” kombinációval és az „alfacalcidol-monoterápiával” kezelt csoportok között, ez alátámasztja az alfacalcidol-monoterápia, valamint alendronáttal való kombinációja hatékonyságát az esések csökkentésében. Ezeket az eredményeket két másik, Ringe és Schacht által publikált vizsgálat (2012, 2013) is megerősíti.

Továbbá független metaanalízisek (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹) is alátámasztották ezen vizsgálatok eredményeit, amelyek szignifikáns csökkenést igazoltak az esések kapcsán kialakult, nem csigolyát érintő törések számában.

Populációs farmakokinetikai modellezés és szimuláció egyensúlyi helyzetben

A kérelmező elemezte az egymástól függetlenül adagolt alfacalcidol és kalcitriol farmakokinetikai adatait, amelyek két bioekvivalencia vizsgálatból származtak. Az elemzést populációs farmakokinetikai modellezés alkalmazásával végezték annak érdekében, hogy igazolják az alfacalcidol és kalcitriol kicserélhetőségét megfelelően arányosított dózisok esetén. Az analízis kimutatta, hogy az egyensúlyi helyzetben nincs különbség a kalcitriol expozícióban megfelelő és egyenértékű dózisban adagolt alfacalcidol vagy kalcitriol alkalmazása után. Arányosított adagolás esetén egyensúlyi helyzetben a szisztémás szintek igazoltan egyenértékűek, és hat hónap elteltével nincs szignifikáns különbség a várt AUC (görbe alatti terület; *area under the curve*) értékekben a napi 1 µg alfacalcidol és a naponta kétszer 0,25 µg kalcitriol között.

Alfacalcidollal és kalcitriollal végzett, eleső betegeket vizsgáló tanulmányok metaanalízise

A kérelmező metaanalízist készített a leginkább releváns klinikai vizsgálatokból (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ és Kaya, 2011¹¹), amelyek az eleső betegek számáról számoltak be alfacalcidol vagy kalcitriol kezelést követően. Az eredmények következetesen 0,65 körüli esélyhányadost (*odds ratio*) igazoltak minden elemzésben, ami a placebóval összehasonlítva a terápiás hatás megbízható becslésére utal. A terápiás hatás mindig szignifikáns volt, amikor nagy vizsgálatok beszámolóit elemezték együtt. Ezért a csoportosított metaanalízisben a terápiás hatás szignifikáns marad a vizsgálat elrendezések közötti különbségektől függetlenül még azokban a vizsgálatokban is, ahol nem mindig az „eleső betegek száma” volt a primer végpont.

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.

Következtetés

A kérelmező által benyújtott adatok vizsgálatát követően a CHMP megállapította, hogy elegendő bizonyíték áll rendelkezésre annak megállapítására, hogy néhány klinikai vizsgálatban az alfacalcidol igazoltan csökkenti az elesések kockázatát az idősek körében.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy az elesésekre vonatkozó megállapítást ne foglalják bele az alkalmazási előírás 4.1 pontjába. Ugyanakkor a CHMP egyetértett azzal, hogy erre vonatkozóan tájékoztatást illesszenek be az alkalmazási előírás 5.1 pontjába: *„Egyes klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az alfacalcidol csökkenti az elesések kockázatát az idősek körében”*. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell módosítani.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a Németország által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést. Spanyolország úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély megadása potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent.
- A bizottság áttekintette az alfacalcidol elesések gyakoriságának csökkentésében játszott szerepének alátámasztása céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendelkezésre bocsátott adatokat.
- A bizottság véleménye szerint a klinikai vizsgálatok és metaanalízisek rendelkezésre álló eredményei alapján megfelelően igazolták az alfacalcidol hatékonyságát alendronsavval kombinációban. Ugyanakkor a bizottság azon a véleményen volt, hogy időseknél az elesések gyakoriságának csökkenésére vonatkozó megállapítást ne foglalják bele az indikációba. A CHMP egyetértett azzal, hogy erre vonatkozóan tájékoztatást illesszenek az alkalmazási előírás 5.1 pontjába és a betegtájékoztató 1. pontjába.

A CHMP javasolta a Valebo és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének megadását, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban marad, a III. mellékletben foglalt módosítással.