

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Mokslinės išvados

Valebo ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Bendroji informacija

Valebo yra sudėtinė pakuotė, kurią sudaro tabletės, kuriose yra po 70 mg natrio alendronato (alendrono rūgšties), ir minkštosios kapsulės, kuriose yra po 1 µg alfakalcidolio. Alendrono rūgštis yra bisfosfonatų grupės medžiaga, kuri labai gerai jungiasi su kauliniame audinyje esančiu hidroksilapatitu. Bisfosfonatai turi stiprų farmakodinaminį poveikį osteoklastų aktyvumui. Alfakalcidolis – tai vitamino D analogas, kuris veikia, kaip kalcio ir fosfatų metabolizmo reguliatorius. Kepenyse jis greitai pavirsta 1,25 dihidroksivitaminu D, kuris vadinamas kalcitrioliu. Abi veikliosios medžiagos šiuo metu įregistruotos kaip monoterapijai skirti arba kaip kartu vartojami (sudėtinė pakuotė) vaistai. Alendrono rūgštis skirta pomenopauzinės osteoporozės (PO) gydymui. Alfakalcidolis skirtas vartoti sergant įvairiomis ligomis, dėl kurių sutrinka kalcio arba fosforo metabolizmas.

Pareiškėjas pasiūlė tokią Valebo indikaciją: „*Pomenopauzinės osteoporozės gydymas. Alendrono rūgštis mažina stuburo slankstelių ir dubens kaulų lūžių riziką, o vartojant alfakalcidolį, vyresnio amžiaus pacientų populiacijoje nustatytas didelis kritimų dažnio sumažėjimas.*“

Decentralizuotos procedūros metu susijusios valstybės narės išreiškė nuomonę, kad alfakalcidolio įtaka siekiant sumažinti kritimų dažnį neįrodyta. Siekiant, kad ši indikacija būtų įtraukta į preparato informacinius dokumentus, paraiška turi būti pagrįsta paralelinių grupių, atsitiktinių imčių, abipusiai aklu, placebo arba palyginamuoju vaistu kontroliuojamais klinikiniais tyrimais, kuriame dalyvautų atitinkamas pacientų skaičius.

Decentralizuota procedūra užbaigta 210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną, daugumai susijusių valstybių narių pritarus referencinės valstybės narės išvadoms, kurioms nepritarė tik Ispanija, iškėlus galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą. Todėl buvo kreiptasi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)). Kreipimosi į CMD(h) procedūros metu išspręsti pagrindinio Ispanijos iškelto rūpestį keliančio klausimo nepavyko, todėl šis klausimas buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Vertinimas

Siekdamas įrodyti alfakalcidolio įtaką siekiant sumažinti kritimų dažnį, pareiškėjas paminėjo publikuotus klinikinius tyrimus, kurie patvirtinta vieno ir kartu su alendrono rūgštimi vartojamo alfakalcidolio poveikį siekiant padidinti paciento fizinį pajėgumą, taip pat sumažinti kaulų, išskyrus stuburo slankstelius, lūžių bei kritimų skaičių. Taip pat pareiškėjas pateikė populiacinio rezultatų modeliavimo ir imitavimo duomenis, kad įrodytų, jog atitinkamomis lygiavertėmis dozėmis vartojami alfakalcidolio ir kalcitriolio preparatai nesiskiria vienas nuo kito. Be to, pareiškėjas atliko tyrimų su alfakalcidoliu ir kalcitrioliu, kurių metu buvo analizuojami parkritusių pacientų duomenys, metaanalizę.

Fizinio pajėgumo ir pusiausvyros tyrimai

Pagal atviro tyrimo modelį atlikti daugiacentriai, perspektyvieji tyrimai (Schacht ir Ringe, 2012¹; Schacht ir Ringe, 2011²) parodė, kad taikant gydymą alfakalcidoliu (1 µg), gerokai padidėjo vyresnio

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.

amžiaus moterų ir vyrų, kuriems buvo nustatyta arba nenustatyta padidėjusi kritimų rizika ir vitamino nepakankamumas (trūkumas), fizinis pajėgumas ir smarkiai pagerėjo jų pusiausvyra.

Be to, pareiškėjas teigė, kad šiuos alfacalcidolio monoterapijos rezultatus patvirtino po sudėtinės pakuotės, kurią sudaro po 70 mg per savaitę vartojamas alendronatas ir po 1 µg per parą vartojamas alfacalcidolis, (Tevabone) patvirtinimo atliktas tyrimas. Funkcinių tyrimų rezultatų pagerėjimas siejamas su dideliu parkritusių pacientų skaičiaus ir kritimų rizikos sumažėjimu, todėl vertinant alfacalcidolio poveikio siekiant sumažinti kritimų dažnį vyresnio amžiaus pacientų ir PO sergančių pacienčių populiacijose, reikėtų atsižvelgti į teigiamą gydymo alfacalcidoliu poveikį fiziniam pajėgumui.

Poveikio siekiant sumažinti kritimų dažnį ir su kritimais susijusių kaulų, išskyrus stuburo slankstelius, lūžių skaičių, tyrimai

Kiti tyrimai buvo atliekami siekiant ištirti alfacalcidolio monoterapijos ir sudėtinės terapijos veiksmingumą ir saugumą siekiant sumažinti kritimų dažnį vyresnio amžiaus pacientų ir PO sergančių pacienčių populiacijose (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Šie tyrimai įrodė vitamino D analogų alfacalcidolio ir kalcitriolio veiksmingumą siekiant sumažinti kritimų dažnį vyresnio amžiaus vyrų ir moterų bei pomenopauzinio amžiaus moterų, kuriems nebuvo diagnozuotas vitamino D nepakankamumas, populiacijose.

Dukas et al (2004) pateikė atsitiktinių imčių, abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo pakankamai pacientų ir kurio metu parkritusių pacientų skaičius buvo pasirinktas kaip pirminė vertinamoji baigtis. Iš per 36 savaites surinktų duomenų buvo matyti, kad tarp alfacalcidoliu gydytų pacientų parkritusių pacientų buvo nereikšmingai mažiau, nei tarp vartojusių placebo (santykinė rizika (SR): 0,69; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 0,41–1,16). Atlikus *post hoc* analizę pagal bendro suvartoto kalcio kiekio medianas, nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų. Alfacalcidoliu gydytų tiriamųjų, kurių per parą suvartotas bendras kalcio kiekis (tyrimo metu suvartoto Ca kiekio mediana) viršijo 512 mg (SR: 0,45; 95 % PI: 0,21–0,97; p=0,042), grupėje nustatytas reikšmingas kritimų skaičiaus sumažėjimas; tokio pokyčio mažiau nei 512 mg Ca per parą suvartojusių tiriamųjų grupėje nenustatyta (SR: 1,00; 95 % PI: 0,47–2,11; p=0,998).

Gallagher et al (2004) analizavo kalcitriolio poveikį kritimų skaičiui, atlikdamas atsitiktinių imčių, abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 489 osteopenija sergančios pomenopauzinio amžiaus moterys, kurios vartojo pakankamai vitamino D arba kurių organizme buvo pakankamas šio vitamino kiekis. Atliekant šį 3 metų trukmės tyrimą, taikant gydymą kalcitrioliu (0,25 µg du kartus per parą), parkritusių pacientų skaičius buvo reikšmingai mažesnis (SR: 0,54 (95 % PI 0,31–0,94; p<0,03) ir kritimų įvyko gerokai mažiau, nei vartojant placebo (0,43 plg. su 0,27, p=0,0015). Pareiškėjas teigė, kad po 1 µg kartą per parą vartojamas alfacalcidolis yra terapinio poveikio požiūriu lygiavertis po 0,25 µg per parą vartojamam kalcitrioliui, todėl laikėsi nuomonės, kad šio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo rezultatus galima tiesiogiai ekstrapoliuoti alfacalcidoliui. CHMP laikėsi nuomonės, kad kalcitriolio tyrimo rezultatus galima naudoti kaip papildomus duomenis, bet remiantis tik šiais rezultatais ir neatlikus patvirtinamųjų tyrimų su alfacalcidoliu, negalima padaryti išvados dėl alfacalcidolio įtakos kritimų dažniui.

Ringe et al (2007) pateikė atsitiktinių imčių tyrimą, kurio metu buvo lyginami trys gydymo būdai: gydymas vienu alfacalcidoliu, gydymas alfacalcidolio ir alendronato deriniu bei gydymas alendronato, vitamino D ir kalcio deriniu. Be to, kiekvienos atšakos pacientams papildomai buvo skiriama po 500 mg

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.

kalcio per parą. Be kitų parametru, autoriai lygino kritimų dažnį trijose grupėse. Nustatyta, kad siekiant sumažinti kritimų skaičių, per dvejų metų laikotarpį alendronato ir alfacalcidolio derinys buvo reikšmingai pranašesnis už alendronato, paprasto vitamino D ir kalcio derinį (Mano ir Vitnio (*Mann-Whitney*) kriterijus (MW) = 0,5506; pasikliautinojo intervalo apatinė riba (PI-AR) = 0,4937; $p=0,0407$), bet ne pranašesnis už vieną alfacalcidolį. Per dvejų metų laikotarpį vienas alfacalcidolis buvo šiek tiek pranašesnis už alendronato, paprasto vitamino D ir kalcio derinį (MW kriterijus = 0,5422; PI-AR = 0,4838; $p = 0,0785$). Pareiškėjo teigimu, kadangi reikšmingų kritimų skaičiaus skirtumų tarp alendronato ir alfacalcidolio deriniu ir vienu alfacalcidoliu gydytų pacientų grupių nenustatyta, tai patvirtina alfacalcidolio monoterapijos ir kartu su alendronatu vartojamo alfacalcidolio veiksmingumą siekiant sumažinti kritimų skaičių. Šiuos rezultatus patvirtina dar du *Ringe* ir *Schacht* (2012, 2013) publikuoti tyrimai.

Be to, šių tyrimų rezultatus, iš kurių matyti, kad su kritimais susijusių kaulų lūžių, išskyrus stuburo slankstelius, skaičius reikšmingai sumažėjo, patvirtino atliktos nepriklausomos metaanalizės (*Bischoff-Ferrari*, 2004b⁶; *Bischoff-Ferrari*, 2009⁷; *O'Donnell*, 2008⁸; *Richy*, 2008⁹).

Populiacinis farmakokinetinių duomenų modeliavimas ir imitavimas nuostoviojoje būsenoje

Pareiškėjas atliko atskirai dviejų biologinio lygiavertiškumo tyrimų metu vartotų alfacalcidolio ir kalcitriolio farmakokinetinių duomenų analizę. Analizė buvo atliekama taikant populiacinį farmakokinetinių duomenų modeliavimą, siekiant patvirtinti alfacalcidolio ir kalcitriolio sukeičiamumą, juos vartojant atitinkamomis proporcingai apskaičiuotomis dozėmis. Analizė parodė, kad pagal atitinkamą lygiavertį dozavimo režimą pavartojus alfacalcidolio arba kalcitriolio, kalcitriolio ekspozicija nuostoviojoje būsenoje nesiskiria. Iš analizės duomenų matyti, kad nuostoviojoje būsenoje po 1 µg kartą per parą vartojamo alfacalcidolio sisteminė koncentracija yra tolygi du kartus per parą po 0,25 µg vartojamo kalcitriolio sisteminei koncentracijai ir kad vartojant šiuos vaistus, po 6 mėn. nenumatyta reikšmingų ploto po kreive (angl. *Area Under the Curve*, AUC) skirtumų.

Alfacalcidolio ir kalcitriolio tyrimų, kurių metu analizuoti parkritusių pacientų duomenys, metaanalizė

Pareiškėjas atliko svarbiausių klinikinių tyrimų (*Gallagher*, 2004; *Dukas*, 2004; *Ringe*, 2013¹⁰ ir *Kaya*, 2011¹¹), kurių metu buvo registruojamas po alfacalcidolio ar kalcitriolio terapijos parkritusių pacientų skaičius, metaanalizę. Iš metaanalizės rezultatų buvo matyti, kad atliekant visas analizes apskaičiuota santykinė rizika buvo nuosekli ir siekė maždaug 0,65, o tai leidžia manyti, kad lyginant su placebo apskaičiuoti gydymo vaistais poveikio duomenys yra patikimi. Visais atvejais, kai svarbiausi tyrimai, kurių ataskaitos buvo pateiktos, buvo analizuojami kartu, gydymo poveikis buvo reikšmingas. Taigi, nepaisant tyrimo modelių skirtumų, atlikus sugrupuotų tyrimų metaanalizę, į ją įtraukus net ir tuos tyrimus, kuriuos atliekant pargriuvusių pacientų skaičius ne visada buvo pasirenkamas kaip pirminė vertinamoji baigtis, nustatytas gydymo poveikis vis dar buvo reikšmingas.

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.

Išvada

Apsvarstęs pareiškėjo pateiktus duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad esamų duomenų pakanka, kad būtų galima padaryti išvadą, jog atliekant kai kuriuos klinikinius tyrimus, buvo įrodyta, kad alfakalcidolis mažina vyresnio amžiaus pacientams kylančią kritimų riziką.

CHMP laikėsi nuomonės, kad teiginio dėl kritimų nereikėtų įtraukti į preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyrių. Tačiau CHMP sutiko atitinkamą informaciją („*Atliekant kai kuriuos klinikinius tyrimus, buvo įrodyta, kad alfakalcidolis mažina vyresnio amžiaus pacientams kylančią kritimų riziką.*“) pateikti preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje. Atitinkamai turėtų būti pakeistas pakuotės lapelis.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Vokietijos inicijuotą kreipimąsi; Ispanija laikėsi nuomonės, kad suteikus rinkodaros leidimą, visuomenės sveikatai gali iškilti rimtas pavojus;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė siekdamas patvirtinti alfacalcidolio įtaką siekiant sumažinti kritimų dažnį;
- komitetas laikosi nuomonės, kad, remiantis turimais klinikinių tyrimų ir metaanalizių rezultatais, kartu su alendrono rūgštimi vartojamo alfacalcidolio veiksmingumas įrodytas tinkamai. Tačiau komitetas laikėsi nuomonės, kad į indikaciją nereikėtų įtraukti teiginio dėl kritimų dažnio sumažėjimo vyresnio amžiaus pacientų populiacijoje. CHMP sutiko atitinkamą informaciją pateikti preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje ir pakuotės lapelio 1 skyriuje;

CHMP rekomendavo suteikti Valebo ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis, padarius III priede nurodytą pakeitimą, paliekami tokie, kokie buvo suderinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip galutinės šių dokumentų versijos, rinkodaros leidimus.