

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Valebo un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Pamatinformācija

Valebo ir kombinēts iepakojums, kas satur tabletes, kuru sastāvā ir 70 mg nātrija alendronāta (alendronskābes), un mīkstās kapsulas, kuru sastāvā ir 1 µg alfacalcidiola. Alendronskābe ir bifosfonāts ar lielu afinitāti pret kaulu hidroksilapatītu. Bifosfonātiem piemīt spēcīga farmakodinamiska ietekme uz osteoklastu darbību. Alfacalcidiols ir D vitamīna analogs, kas darbojas kā kalcija un fosfātu metabolisma regulētājs. Tas aknās strauji pārveidojas par 1,25 dihidroksi D vitamīnu jeb tā dēvēto kalcitriolu. Abas aktīvās vielas pašlaik ir reģistrētas lietošanai monoterapijas vai kombinētas terapijas (kombinēta iepakojuma) veidā. Alendronskābe ir indicēta pēcmenopauzes osteoporozes (PMO) ārstēšanai. Alfacalcidiols ir indicēts dažādu slimību gadījumā, kad ir traucēts kalcija vai fosfora metabolisms.

Pieteikuma iesniedzēja ierosinātā *Valebo* indikācija bija "Pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšana. Alendronskābe mazina mugurkaula un gūžas lūzumu risku, bet alfacalcidiolam gados vecākiem cilvēkiem pierādīts nozīmīgs kritienu biežuma samazinājums".

Decentralizētās procedūras laikā iesaistītās dalībvalstis izteica viedokli, ka alfacalcidiola loma kritienu biežuma samazināšanā nav pierādīta. Lai atbalstītu šīs indikācijas iekļaušanu, pieteikums jābalsta uz paralēlu grupu, nejaušinātiem, dubultmaskētiem, ar placebo vai salīdzināmu līdzekli kontrolētiem klīniskiem pētījumiem ar atbilstošu pacientu skaitu.

Decentralizēto procedūru noslēdza 210. dienā, kad lielākā daļa iesaistīto dalībvalstu piekrita atsaucēs dalībvalsts secinājumiem, izņemot Spāniju, kas izteica bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai. Tādēļ *CMDh* uzsāka pārskatīšanas procedūru. Būtiskās Spānijas izteiktās bažas nebija iespējams novērst *CMDh* pārskatīšanas procedūras laikā, tādēļ lietu nosūtīja *CHMP*.

Novērtējums

Lai pierādītu alfacalcidiola nozīmi kritienu samazināšanā, pieteikuma iesniedzējs atsaucās uz publicētiem klīniskiem pētījumiem, kas apliecina atsevišķi vai kombinācijā ar alendronskābi lietota alfacalcidiola ietekmi uz fizisko funkciju uzlabošanos, nevertebrālu lūzumu un kritienu biežuma samazināšanos. Pieteikuma iesniedzējs sniedza arī informāciju par populācijas modelēšanu un rezultātu simulāciju, lai pierādītu, ka ārstēšana ar alfacalcidiolu un kalcitriolu atbilstošās un līdzvērtīgās devās neatšķiras. Pieteikuma iesniedzējs veica metaanalīzi pētījumiem, kuros pētīti kritieni, lietojot alfacalcidiolu un kalcitriolu.

Fiziskās funkcionalitātes un līdzsvara pētījumi

Atklātos, daudzcentru, prospektīvos pētījumos (*Schacht* un *Ringe*, 2012¹, *Schacht* un *Ringe*, 2011²) pierādīts, ka ārstēšana ar 1 µg alfacalcidiola izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcionalitātes un līdzsvara uzlabošanos gados vecākām sievietēm un vīriešiem ar palielinātu un nepalielinātu kritienu risku, kā arī ar D vitamīna nepietiekamību/deficītu un bez tā.

Pieteikuma iesniedzējs arī norādīja, ka šie alfacalcidiola monoterapijas rezultāti ir apstiprināti pēcreģistrācijas pētījumā, lietojot kombinēto iepakojumu, kas ietver 70 mg alendronāta reizi nedēļā un

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.

1 µg alfa-kalcidiola dienā (*Tevabone*). Labāki funkcionālo testu rezultāti ir saistīti ar nozīmīgi mazāku kritienu skaitu un risku, tādēļ alfa-kalcidiola terapijas pozitīvā ietekme uz fizisko funkcionalitāti jāņem vērā, vērtējot alfa-kalcidiola rezultātus, mazinot kritienus gados vecākiem cilvēkiem un pacientēm ar pēcmenopauzes osteoporozi.

Pētījumi par kritienu un ar kritieniem saistītu nevertebrālu lūzumu samazināšanos

Citus pētījumus veica, lai pētītu tieši alfa-kalcidiola iedarbīgumu un drošumu monoterapijas un kombinētas terapijas veidā, mazinot kritienus gados vecākiem cilvēkiem un pacientēm ar pēcmenopauzes osteoporozi (*Dukas*, 2004³; *Gallagher*, 2004⁴; *Ringe*, 2007⁵). Šajos pētījumos pierādīts D vitamīna analogu alfa-kalcidiola un kalcitriola iedarbīgums uz kritieniem gados vecākiem vīriešiem un sievietēm un pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kurām nav diagnosticēta D vitamīna nepietiekamība.

Dukas et al (2004) prezentēja nejaušinātu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu ar atbilstošu pacientu skaitu, kā primāro mērķa kritēriju izmantojot "kritienu skaitu". Pēc 36 nedēļām iegūtie rezultāti liecināja, ka ārstēšana ar alfa-kalcidiolu nenozīmīgus kritienus izraisīja retāk nekā placebo (KA (krusteniskā attiecība) 0,69, 95 % TI (ticamības intervāls): 0,41–1,16). Veicot *post hoc* analīzes pēc kopējā uzņemtā kalcija daudzuma mediānām vērtībām, konstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības. Novēroja nozīmīgu kritienu samazināšanos ar alfa-kalcidiolu ārstētām pētāmām personām, kuru kopējais uzņemtais kalcija daudzums pārsniedza 512 mg dienā (mediānais kalcija patēriņš pētījumā) (KA 0,45; 95 % TI 0,21–0,97, $p=0,042$), bet ne pacientiem, kuri uzņēma mazāk nekā 512 mg kalcija dienā (KA 1,00, 95 % TI 0,47–2,11, $p=0,998$).

Gallagher et al (2004) pētīja kalcitriola ietekmi uz kritieniem nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 489 pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteopoeniju un ar D vitamīna deficītu/bez tā. Šajā trīs gadus ilgajā pētījumā ārstēšana ar 0,25 µg kalcitriola divreiz dienā nozīmīgi samazināja kritienu skaitu (KA 0,54 (95 % TI 0,31–0,94, $p < 0,03$)) un kritienu sastopamību salīdzinājumā ar placebo (0,27 salīdzinājumā ar 0,43, $p = 0,0015$). Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka 1 µg alfa-kalcidiola dienā un 0,25 µg kalcitriola divreiz dienā ir terapeitiski līdzvērtīgi, un tādēļ uzskatīja, ka šī nejaušinātā klīniskā pētījuma rezultātus var tiešā veidā ekstrapolēt uz alfa-kalcidiolu. *CHMP* uzskatīja, ka ar kalcitriolu iegūtos rezultātus varētu izmantot kā atbalstošus datus, bet ne nolūkā, lai izdarītu secinājumus par alfa-kalcidiola lomu kritienu biežuma noteikšanā, neveicot apstiprinošus pētījumus ar alfa-kalcidiolu.

Ringe et al (2007) prezentēja nejaušinātu pētījumu, kurā salīdzināja trīs ārstēšanas veidus – "tikai alfa-kalcidiols", "alfa-kalcidiols un alendronāts" un "alendronāts, D vitamīns un kalcijš". Turklāt katrā grupā lietoja arī 500 mg kalcija dienā. Citu parametru vidū autori salīdzināja kritienu biežumu visās trīs grupās. Kombinācija "alendronāts un alfa-kalcidiols" kritienus pēc diviem gadiem mazināja nozīmīgi labāk nekā "alendronāts, D vitamīns un kalcijš" (*Mann-Whitney* (MW) = 0,5506; ticamības intervāla apakšējā robeža (TI-AR) = 0,4937; $p=0,0407$), bet ne labāk kā "tikai alfa-kalcidiols". Pēc diviem gadiem atsevišķi lietots alfa-kalcidiols bija nedaudz pārāks par alendronātu, D vitamīnu un kalciju (MW = 0,5422; TI-AR = 0,4838; $p = 0,0785$). Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka, tā kā nozīmīgas kritienu skaita atšķirības starp grupām, kas ārstētas ar alendronātu un alfa-kalcidiola kombināciju un tikai alfa-kalcidiolu, nav konstatētas, tas apliecina alfa-kalcidiola monoterapijas, kā arī kombinācijā ar

³ Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalman B, Stähelin HB. Alfacalcidol reduces the number of falls 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.

alendronātu lietota alfacalcidiola efektivitāti kritienu mazināšanā. Šos rezultātus atbalsta divi citi *Ringe* un *Schacht* (2012, 2013) publicēti pētījumi.

Turklāt šo pētījumu rezultātus, kas liecina par nozīmīgu ar kritieniem saistītu nevertebrālu lūzumu samazināšanos, apstiprina neatkarīgas meta-analīzes (*Bischoff-Ferrari*, 2004b⁶; *Bischoff-Ferrari*, 2009⁷; *O'Donnell*, 2008⁸; *Richy*, 2008⁹).

Populācijas farmakokinētikas modelēšana un simulācija līdzsvara apstākļos

Pieteikuma iesniedzējs analizēja alfacalcidiola un kalcitriola datus neatkarīgi no diviem bioekvivalences pētījumiem. Analīzi veica, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu, lai apstiprinātu alfacalcidiola un kalcitriola savstarpēju nomaiņu, lietojot atbilstoši samērotās devās. Analīze pierādīja, ka, lietojot alfacalcidiolu vai kalcitriolu atbilstošā un līdzvērtīgā devā, kalcitriola iedarbība līdzsvara apstākļos ir vienāda. Pierādīts, ka sistēmiskie līmeņi līdzsvara apstākļos, lietojot samērotas devas, ir līdzvērtīgi un, lietojot 1 µg alfacalcidiola vienreiz dienā un 0,25 µg kalcitriola divreiz dienā paredzētais AUC (zemlīknes laukums) pēc sešiem mēnešiem būtiski neatšķiras.

Pētījumu, kuros pētīta alfacalcidiola un kalcitriola ietekme uz kritieniem, metaanalīze

Pieteikuma iesniedzējs veica nozīmīgāko klīnisko pētījumu (*Gallagher*, 2004; *Dukas*, 2004; *Ringe*, 2013¹⁰ un *Kaya*, 2011¹¹), kuros ziņots par kritienu skaitu pēc alfacalcidiola vai kalcitriola lietošanas, meta-analīzi. Rezultāti liecināja par konsekvētu krustenisko attiecību aptuveni 0,65 visās analīzēs, kas norāda, ka aplēstais ārstēšanas efekts salīdzinājumā ar placebo ir uzticams. Apvienotā veidā analizējot lielos publicētos pētījumus, ārstēšanas ietekme vienmēr bija nozīmīga. Tādējādi ārstēšanas ietekme grupētā metaanalīzē, pat ietverot pētījumus, kuros kritieni ne vienmēr bija primārais mērķa kritērijs, aizvien ir nozīmīga neatkarīgi no pētījuma plānojuma atšķirībām.

Secinājums

Nemot vērā pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, *CHMP* uzskatīja, ka ir iegūts pietiekami daudz pierādījumu, lai secinātu, ka dažos klīniskos pētījumos alfacalcidiolam ir pierādīta spēja samazināt kritienu risku gados vecākiem cilvēkiem.

CHMP uzskatīja, ka informācija par kritieniem zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā nav jāiekļauj. Taču *CHMP* piekrita sniegt attiecīgu informāciju zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā "*Dažos klīniskos pētījumos alfacalcidiolam pierādīta spēja mazināt kritienu risku gados vecākiem cilvēkiem*". Jāveic atbilstoši grozījumi lietošanas instrukcijā.

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.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Vācijas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārskatīšanas procedūru. Spānija uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības izsniegšana rada iespējami nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- Komiteja pārskatīja visus datus, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis, lai apliecinātu alfacalcidiola nozīmi kritienu biežuma samazināšanā;
- Komiteja uzskata, ka, pamatojoties uz pieejamiem klīnisko pētījumu rezultātiem un meta-analīzēm, alfacalcidiola iedarbīgums, lietojot kombinācijā ar alendronskābi, ir atbilstoši pierādīts. Tomēr Komiteja uzskatīja, ka indikācijā nav jāiekļauj informācija par kritienu biežuma samazināšanu gados vecākiem cilvēkiem. CHMP piekrita sniegt attiecīgu informāciju zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 1. apakšpunktā;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecības, kurām zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, ietverot grozījumus, kā minēts III pielikumā *Valebo* un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).