

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy wydania pozytywnej opinii

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Valebo i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Podstawy

Produkt Valebo jest produktem łączonym, w którego skład wchodzi tabletki zawierające 70 mg alendronianu sodu (kwasu alendronowego) i miękkie kapsułki zawierające 1 µg alfakalcydolu. Kwas alendronowy jest bifosfonianem o wysokim powinowactwie do hydroksyapatytu zawartego w kościach. Bifosfoniany wykazują silne działanie farmakodynamiczne względem aktywności osteoklastów. Alfakalcydol jest analogiem witaminy D, który działa jako regulator metabolizmu wapnia i fosforanów. W wątrobie jest on szybko przekształcany w 1,25-dihydroksywitaminę D, tak zwany kalcytriol. Obie substancje czynne są obecnie zatwierdzone do stosowania w monoterapii lub jako kombinacja (produkt łączony). Kwas alendronowy jest wskazany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (ang. postmenopausal osteoporosis, PMO). Alfakalcydol jest wskazany w leczeniu różnych dolegliwości związanych z zaburzeniami metabolizmu wapnia lub fosforu.

Zaproponowane przez wnioskodawcę wskazanie do stosowania produktu Valebo to „*leczenie osteoporozy pomenopauzalnej. Kwas alendronowy zmniejsza ryzyko złamań kręgow i złamań kości udowej, podczas gdy w przypadku alfakalcydolu wykazano istotne zmniejszenie częstości upadków u osób starszych*”.

Podczas procedury zdecentralizowanej zainteresowane państwa członkowskie (CMS) wyraziły opinię, że udział alfakalcydolu w zmniejszaniu częstości upadków nie został wykazany. W celu potwierdzenia potrzeby wprowadzenia tego wskazania wniosek powinien być oparty na wynikach randomizowanych badań klinicznych obejmujących grupy równoległe, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo lub produkt porównawczy oraz z udziałem odpowiedniej liczby pacjentów.

Procedurę zdecentralizowaną zakończono w 210. dniu, przy czym większość zainteresowanych państw członkowskich zgodziła się z wnioskami referencyjnego państwa członkowskiego, z wyjątkiem Hiszpanii, która zgłosiła potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego (PSRPH). W związku z tym wszczęto procedurę arbitrażową prowadzoną przez CMDh. W trakcie procedury arbitrażowej CMDh nie udało się oddalić głównych zastrzeżeń Hiszpanii, a zatem sprawę poddano arbitrażowi CHMP.

Ocena

W celu wykazania udziału alfakalcydolu w zmniejszaniu liczby upadków wnioskodawca przedstawił wyniki opublikowanych badań klinicznych, które potwierdzają wpływ alfakalcydolu stosowanego samodzielnie i w skojarzeniu z kwasem alendronowym na zwiększenie sprawności fizycznej oraz zmniejszenie częstości występowania złamań pozakręgowych i upadków. Wnioskodawca przedstawił również modelowanie populacyjne i symulację wyników w celu wykazania, że nie ma różnic pomiędzy leczeniem alfakalcydolem i kalcytriolem przy zastosowaniu właściwego i równoważnego dawkowania. Ponadto wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników badań dotyczących alfakalcydolu i kalcytriolu pod kątem liczby osób, u których wystąpiły upadki.

Badania sprawności fizycznej i równowagi

Prospektywne, wieloośrodkowe badania otwarte (Schacht i Ringe, 2012¹, Schacht i Ringe, 2011²) wykazały, że w wyniku leczenia alfakalcydolem w dawce 1 µg wystąpiło istotne zwiększenie sprawności

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.

fizycznej i równowagi u starszych kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem upadków i bez takiego ryzyka oraz z niedoborem i bez niedoboru witaminy D.

Dodatkowo wnioskodawca stwierdził, że wyniki dotyczące alfacalcydolu stosowanego w monoterapii zostały potwierdzone w badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu z zastosowaniem produktu łączonego w dawce 70 mg alendronianu na tydzień i 1 µg alfacalcydolu na dobę (Tevabone). Wyższa sprawność fizyczna wykazana w testach funkcjonalnych związana jest z istotnie mniejszą liczbą osób, u których wystąpiły upadki, oraz osób z ryzykiem upadków, w związku z czym w ocenie wyników dotyczących udziału alfacalcydolu w zmniejszaniu liczby upadków u osób starszych i pacjentek z PMO należy wziąć pod uwagę korzystny wpływ leczenia alfacalcydolem na sprawność fizyczną.

Badania dotyczące zmniejszania liczby upadków i związanych z nimi złamań pozakręgowych

Inne badania przeprowadzono w celu zbadania bezpieczeństwa stosowania alfacalcydolu w monoterapii i terapii łączonej oraz jego skuteczności w zmniejszaniu liczby upadków u osób starszych i pacjentek z PMO (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Badania te wykazały skuteczność analogów witaminy D, alfacalcydolu i kalcytriolu, w zmniejszaniu liczby upadków u starszych mężczyzn i kobiet oraz kobiet w wieku pomenopauzalnym bez rozpoznanego niedoboru witaminy D.

Dukas i wsp. (2004) przedstawili randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz z udziałem odpowiedniej liczby pacjentów, którego pierwszorzędnym punktem końcowym była liczba osób, u których wystąpiły upadki. Wyniki uzyskane po 36. tygodniu badania wykazały, że leczenie alfacalcydolem było związane z nieistotnie mniejszą liczbą osób, u których wystąpiły upadki, w porównaniu z placebo (OR (iloraz szans) 0,69, 95% CI (przedział ufności): 0,41–1,16). Analiza post hoc z wykorzystaniem mediany całkowitego spożycia wapnia wykryła istotne statystycznie różnice. Zauważono istotne zmniejszenie liczby upadków w przypadku uczestników badania leczonych alfacalcydolem, przy całkowitym spożyciu wapnia wynoszącym ponad 512 mg/dobę (mediana spożycia Ca w badaniu) (OR 0,45; 95% CI 0,21–0,97, p=0,042), co nie miało miejsca w przypadku spożycia wapnia wynoszącego mniej niż 512 mg/dobę (OR 1,00, 95% CI 0,47–2,11, p=0,998).

Gallagher i wsp. (2004) zbadali wpływ kalcytriolu na upadki w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz z udziałem 489 kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteopenią i z wystarczającą ilością witaminy D w organizmie. W tym trwającym 3 lata badaniu leczenie kalcytriolem w dawce 0,25 µg dwa razy na dobę istotnie zmniejszyło liczbę osób, u których wystąpiły upadki (OR 0,54 (95% CI 0,31–0,94, p<0,03), oraz zmniejszyło częstość upadków w porównaniu z placebo (0,27 wobec 0,43, p=0,0015).

Wnioskodawca stwierdził, że alfacalcydol w dawce 1 µg raz na dobę i kalcytriol w dawce 0,25 µg dwa razy na dobę są równoważne terapeutycznie, w związku z czym wyniki tego randomizowanego badania klinicznego można bezpośrednio ekstrapolować na alfacalcydol. CHMP był zdania, że wyniki dotyczące kalcytriolu można wykorzystać jako dane dodatkowe, ale nie można wyciągać wniosków na temat wpływu alfacalcydolu na częstość upadków bez przeprowadzenia badań potwierdzających z zastosowaniem alfacalcydolu.

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.

Ringe i wsp. (2007) przedstawili randomizowane badanie, w którym porównano trzy metody leczenia: z zastosowaniem samego alfacalcydolu, alfacalcydolu w skojarzeniu z alendronianem oraz alendronianu w skojarzeniu z witaminą D i wapniem. Dodatkowo podawano 500 mg wapnia raz na dobę do każdego ramienia. Spośród innych parametrów autorzy porównali te trzy grupy pod kątem częstości występowania upadków. Po dwóch latach badania stosowanie kombinacji alfacalcydolu z alendronianem wykazało istotnie wyższą skuteczność w zmniejszaniu liczby upadków niż stosowanie alendronianu skojarzonego z witaminą D i wapniem (wynik testu Manna-Whitneya (MW)=0,5506; dolna granica przedziału ufności (ang. Confidence Interval Lower Bound, CI-LB)=0,4937; p=0,0407), ale nie wykazało wyższej skuteczności niż stosowanie samego alfacalcydolu. Wykazano też nieco wyższą skuteczność stosowania samego alfacalcydolu niż stosowania alendronianu w skojarzeniu z witaminą D i wapniem (MW=0,5422; CI-LB=0,4838; p=0,0785). Wnioskodawca stwierdził, że ponieważ nie wykazano istotnych różnic w liczbie upadków między grupami leczonymi kombinacją alfacalcydolu z alendronianem i samym alfacalcydolem, podkreśla to skuteczność alfacalcydolu w zmniejszaniu liczby upadków, zarówno stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z alendronianem. Wyniki te zostały potwierdzone w dwóch innych badaniach autorstwa Ringe i Schacht (2012, 2013).

Dodatkowo wyniki tych badań wykazujące istotne zmniejszenie występowania złamań pozakręgowych spowodowanych upadkiem zostały potwierdzone w niezależnej metaanalizie (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Modelowanie właściwości farmakokinetycznych w populacji i symulacja w stanie stacjonarnym

Wnioskodawca przeanalizował dane farmakokinetyczne alfacalcydolu i kalcytriolu podawanych osobno w dwóch badaniach biorównoważności. Analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelowania właściwości farmakokinetycznych w populacji w celu potwierdzenia zamienności alfacalcydolu i kalcytriolu po zastosowaniu odpowiednio wyskalowanych dawek. Analiza ta wykazała brak różnic w narażeniu na kalcytriol w stanie stacjonarnym po podaniu alfacalcydolu lub kalcytriolu w odpowiednich i równoważnych dawkach. Wykazano, że stężenie układowe w stanie stacjonarnym jest równoważne przy zastosowaniu skalowanego dawkowania i nie ma istotnej różnicy w przewidywanych wartościach parametru AUC (pola pod krzywą) w odstępie sześciu miesięcy pomiędzy stosowaniem alfacalcydolu w dawce 1 µg raz na dobę (QD) a stosowaniem kalcytriolu w dawce 0,25 µg dwa razy na dobę (BID).

Metaanaliza badań dotyczących wpływu alfacalcydolu i kalcytriolu na liczbę osób, u których wystąpiły upadki

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników najbardziej odpowiednich badań klinicznych (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ i Kaya, 2011¹¹), w których podano liczbę osób, u których wystąpiły upadki po leczeniu alfacalcydolem lub kalcytriolem. Wyniki te wykazały stały iloraz szans, wynoszący około 0,65 dla wszystkich analiz, co sugeruje wiarygodną ocenę skutków leczenia w porównaniu z placebo. Skutek leczenia był istotny zawsze wtedy, gdy główne zgłoszone badania były analizowane razem. Dlatego skutek leczenia w metaanalizie grupowej pozostaje istotny niezależnie od

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 i wsp. Effects of Alfacalcidol on falls and balance in elderly people with Vitamin D deficiency. Turk J Phys Med Rehab 2011;57:89-93.

różnic w projekcie badania, nawet w przypadku badań, w których liczba osób, u których wystąpiły upadki, nie była pierwszorzędowym punktem końcowym.

Wniosek

Po rozważeniu danych przedłożonych przez wnioskodawcę CHMP uznał, że istnieją wystarczające dowody pozwalające na stwierdzenie, że w niektórych badaniach klinicznych wykazano zmniejszanie ryzyka upadków u osób starszych przez alfakalcydol.

CHMP uznał, że stwierdzenie dotyczące upadków nie powinno zostać zawarte w punkcie 4.1 charakterystyki produktu leczniczego. Jednak CHMP zgodził się na wprowadzenie odpowiedniej informacji w punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego: „*W niektórych badaniach klinicznych wykazano, że alfakalcydol zmniejsza ryzyko występowania upadków u osób starszych*”. Do ulotki dla pacjenta należy wprowadzić stosowne zmiany.

Podstawy wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Niemcy na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE. Hiszpania uznała, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu wykazania udziału alfakalcydolu w zmniejszaniu częstości występowania upadków;
- Komitet jest zdania, że w oparciu o dostępne wyniki badań klinicznych i metaanaliz skuteczność alfakalcydolu stosowanego w skojarzeniu z kwasem alendronowym została wykazana w wystarczającym stopniu. Jednak Komitet uznał, że stwierdzenia dotyczącego zmniejszania częstości występowania upadków u osób starszych nie należy uwzględniać we wskazaniu. CHMP zgodził się na zawarcie odpowiednich informacji w punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego i części 1 ulotki dla pacjenta,

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej ze zmianą, co opisano w aneksie III dla produktu Valebo i nazw produktów związanych (patrz aneks I).