

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Valebo a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Základné informácie

Valebo je kombinované balenie pozostávajúce z tabliet obsahujúcich 70 mg alendronátu sodného (kyselina alendronová) a mäkkých kapsúl obsahujúcich 1µg alfakalcidolu. Kyselina alendronová je bisfosfonát s vysokou afinitou k hydroxylapatitu, ktorý sa nachádza v kostiach. Bisfosfonáty majú silný farmakodynamický účinok na aktivitu osteoklastov. Alfakalcidol je analóg vitamínu D, ktorý účinkuje ako regulátor metabolizmu vápnika a fosfátov. V pečeni sa rýchlo mení na 1,25 dihydroxyvitamín D, takzvaný kalcitriol. Obidve účinné látky sú v súčasnosti povolené buď ako monoterapia alebo v kombinácii (kombinované balenie). Kyselina alendronová je indikovaná na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy (PMO). Alfakalcidol je indikovaný pri rôznych stavoch zahŕňajúcich poruchu metabolizmu vápnika a fosforu.

Indikácia, ktorú navrhol žiadateľ pre liek Valebo, bola *„Liečba postmenopauzálnnej osteoporózy. Kyselina alendronová znižuje riziko vertebrálnych fraktúr a fraktúr bedrovej kosti, zatiaľ čo pri použití alfakalcidolu sa preukázalo významné zníženie miery pádov u starších osôb“*.

Príslušné členské štáty (CMS) počas decentralizovaného postupu vyslovili názor, že úloha alfakalcidolu pri znížení miery pádov sa nepreukázala. Na podporu udelenia tejto indikácie má byť žiadosť založená na randomizovaných dvojito zaslepených klinických skúšaniach s paralelnou skupinou, kontrolovaných placebom alebo porovnávacím liekom, s primeraným počtom pacientov.

Decentralizovaný postup bol uzavretý na 210. deň, pričom väčšina CMS súhlasila so závermi referenčného členského štátu okrem Španielska, ktoré vyslovilo potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie (PSRPH). Preto bolo iniciované postúpenie veci koordinačnej skupine CMDh. Táto závažná výhrada, ktorú vyslovilo Španielsko, sa nemohla vyriešiť v rámci konania o postúpenej veci v koordinačnej skupine CMDh a záležitosť bola preto postúpená výboru CHMP.

Hodnotenie

Na preukázanie úlohy alfakalcidolu pri znížení počtu pádov sa žiadateľ odvolal na publikované klinické štúdie, ktoré podporujú účinok alfakalcidolu v monoterapii a v kombinácii s kyselinou alendronovou na zlepšenie fyzickej výkonnosti, výskytu nevertebrálnych fraktúr a pádov. Žiadateľ predložil tiež populačné modelovanie a simuláciu výsledkov na preukázanie, že medzi liečbou alfakalcidolom a kalcitriolom pri použití vhodného a rovnakého dávkovania nie je žiadny rozdiel. Žiadateľ uskutočnil tiež meta-analýzu skúšaní s alfakalcidolom a kalcitriolom v prípade pacientov, ktorí utrpeli pád.

Štúdie fyzickej výkonnosti a rovnováhy

Otvorené multicentrické perspektívne štúdie (Schacht a Ringe, 2012¹, Schacht a Ringe, 2011²) preukázali, že liečba alfakalcidolom v dávke 1 µg vedie k významnému zvýšeniu fyzickej výkonnosti a rovnováhy u starších žien a mužov so zvýšeným rizikom pádov alebo bez tohto rizika, ako aj s insuficienciou/deficienciou vitamínu D alebo bez nej.

Žiadateľ okrem toho uviedol, že tieto výsledky pre alfakalcidol v monoterapii sa potvrdili v jednom skúšaní po schválení lieku, v ktorom bolo použité kombinované balenie obsahujúce 70 mg alendronátu

¹ Schacht E, Ringe JD. Alfakalcidol 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 alfakalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung* 2011; 61(1): 40-54.

s dávkovaním jedenkrát týždenne a 1 µg alfakalcidolu s dávkovaním jedenkrát denne (Tevabone). Vyššia výkonnosť podľa funkčných testov súvisí s výrazne nižším počtom pacientov, ktorí utrpeli pád a s nižším rizikom pádov a pozitívny vplyv liečby alfakalcidolom na fyzickú výkonnosť sa preto má zohľadniť pri posudzovaní účinku alfakalcidolu na zníženie počtu pádov u starších osôb a pacientiek s PMO.

Štúdie zníženia počtu pádov a nevertebrálnych fraktúr súvisiacich s pádom

Uskutočnili sa ďalšie štúdie, konkrétne na preskúmanie účinnosti a bezpečnosti alfakalcidolu v monoterapii a v kombinovanej liečbe pri znížení počtu pádov u starších osôb a pacientiek s PMO (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Tieto štúdie preukázali účinok analógov vitamínu D, alfakalcidolu a kalcitriolu, na počet pádov u starších mužov a žien a postmenopauzálnych žien bez diagnostikovanej insuficiencie vitamínu D.

Dukas a kol. (2004) predložili randomizované dvojito zaslepené skúšanie kontrolované placebom s primeraným počtom pacientov, v ktorom bol primárnym parametrom počet pacientov, ktorí utrpeli pád. Výsledky počas 36 týždňov preukázali, že liečba alfakalcidolom je spojená s nevýznamne nižším počtom pacientov, ktorí utrpeli pád v porovnaní s placebom (OR (miera pravdepodobnosti) 0,69, 95 % IS (interval spoľahlivosti): 0,41-1,16). Na základe analýz post hoc s použitím mediánov celkového príjmu vápnika sa zistili štatisticky významné rozdiely. Pozorovalo sa významné zníženie počtu pádov u jedincov liečených alfakalcidolom s celkovým príjmom vápnika vyšším ako 512 mg/d (medián príjmu Ca v štúdií) (OR 0,45; 95 % IS 0,21-0,97, p=0,042), ale nie u jedincov s nižším príjmom vápnika ako 512 mg/d (OR 1,00, 95 % IS 0,47-2,11, p=0,998).

Gallagher a kol. (2004) skúmali vplyv kalcitriolu na počet pádov v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej placebom, ktorej sa zúčastnilo 489 postmenopauzálnych žien s osteopéniou s doplneným/dostatočným množstvom vitamínu D. Liečba kalcitriolom v dávke 0,25 µg dvakrát denne v tomto 3-ročnom skúšaní významne znížila počet pacientov, ktorí utrpeli pád (OR 0,54 (95 % IS 0,31-0,94, p<0,03) a znížila výskyt pádov v porovnaní s placebom (0,27 verus 0,43, p=0,0015). Žiadateľ uviedol, že alfakalcidol v dávke 1 µg denne a kalcitriol v dávke 0,25 µg dvakrát denne sú terapeuticky rovnocenné, a preto usudzuje, že výsledky tohto randomizovaného klinického skúšania sa môžu priamo extrapolovať na alfakalcidol. Výbor CHMP dospel k názoru, že výsledky kalcitriolu by sa mohli použiť ako podporné údaje, nie však na vyvodenie záveru o vplyve alfakalcidolu na mieru pádov bez vykonania potvrdzujúcich štúdií s alfakalcidolom.

Ringe a kol. (2007) predložili randomizované skúšanie, v ktorom sa porovnávali tri druhy liečby: alfakalcidol v monoterapii, alfakalcidol + alendronát a alendronát + vitamín D + vápnik. V každej skupine bol tiež pridaný vápnik v dávke 500 mg denne. Autori okrem iných parametrov porovnávali mieru pádov medzi týmito tromi skupinami. Kombinácia alendronát + alfakalcidol preukázala po dvoch rokoch podávania významne lepší účinok na zníženie počtu pádov v porovnaní s alendronátom + vitamín D + vápnik (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; dolná hranica intervalu spoľahlivosti (CI-LB) = 0,4937; p=0,0407), ale nepreukázala lepší účinok ako alfakalcidol podávaný v monoterapii. Alfakalcidol v monoterapii bol po dvoch rokoch podávania trochu účinnejší ako alendronát + vitamín D + vápnik (MW = 0,5422; IS-LB = 0,4838; p = 0,0785). Žiadateľ uviedol, že účinok alfakalcidolu v monoterapii aj v kombinácii s alendronátom na zníženie počtu pádov je podporený skutočnosťou, že sa nezistil významný rozdiel v počte pádov medzi skupinou liečenou kombináciou alendronátu + alfakalcidolu

³ Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalman B, Stähelin HB. Alfakalcidol 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 Alfakalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfakalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). Rheumatol Int 2007;27(5):425-34.

a skupinou liečenou alfakalcidolom v monoterapii. Tieto výsledky sú podporené dvomi ďalšími štúdiami, ktoré publikovali Ringe a Schacht (2012, 2013).

Výsledky týchto štúdií preukazujúce významné zníženie počtu nevertebrálnych fraktúr súvisiacich s pádom boli tiež potvrdené nezávislými meta-analýzami (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Populačné farmakokinetické modelovanie a simulácia v rovnovážnom stave

Žiadateľ analyzoval farmakokinetické údaje o alfakalcidole a kalcitriole podávaných nezávisle z dvoch štúdií biologickej rovnocennosti. Uskutočnila sa analýza s použitím populačného farmakokinetického modelovania na potvrdenie rovnocennosti alfakalcidolu a kalcitriolu, keď sa podávajú vo vhodne upravených dávkach. Analýza preukázala, že pokiaľ ide o expozíciu kalcitriolu v rovnovážnom stave, nepozoruje sa žiadny rozdiel po podaní alfakalcidolu alebo kalcitriolu pri vhodnom a rovnakom dávkovaní. Preukázalo sa, že systémové hladiny sú v rovnovážnom stave rovnaké pri vhodne upravenom dávkovaní a medzi alfakalcidolom v dávke 1 µg raz denne (QD) a kalcitriolom v dávke 0,25 µg dvakrát denne (BID) podávanými šesť mesiacov nie je významný rozdiel v predpokladanej hodnote AUC (oblasť pod krivkou).

Metaanalýza skúšaní s alfakalcidolom a kalcitriolom skúmajúca pacientov, ktorí utrpeli pád

Žiadateľ uskutočnil meta-analýzu najdôležitejších klinických štúdií (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ a Kaya, 2011¹¹), v ktorých bol hlásený počet jedincov, ktorí utrpeli pád po liečbe alfakalcidolom alebo kalcitriolom. Výsledky preukázali zhodnú mieru pravdepodobnosti s hodnotou približne 0,65 vo všetkých analýzách, čo naznačuje spoľahlivý odhad účinku liečby v porovnaní s placebom. Účinok liečby bol vždy významný, keď sa spolu analyzovali hlavné hlásené skúšania. Teda účinok liečby je podľa skupinovej metaanalýzy stále významný nezávisle od rozdielov v rozvrhu štúdie, dokonca aj v skúšaniach, v ktorých jedinci, ktorí utrpeli pád, neboli vždy primárnym parametrom.

Záver

Výbor CHMP vzal do úvahy údaje, ktoré predložil žiadateľ a usúdil, že k dispozícii sú dostatočné dôkazy na vyvodenie záveru, že v niektorých klinických štúdiách sa preukázalo, že alfakalcidol znižuje riziko pádov u starších osôb.

Výbor CHMP usúdil, že výrok týkajúci sa pádov nemá byť uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.1. Výbor CHMP však súhlasil s uvedením príslušnej informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 5.1: „V niektorých klinických štúdiách sa preukázalo, že alfakalcidol znižuje riziko pádov u starších osôb“. Písomná informácia pre používateľa má byť príslušne zmenená.

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 alfalcidol 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. Alfalcidol 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 Alfalcidol on falls and balance in elderly people with Vitamin D deficiency. Turk J Phys Med Rehab 2011;57:89-93.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor vzal do úvahy oznámenie o postúpení veci, ktoré iniciovalo Nemecko podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES. Španielsko usúdilo, že vydanie povolenia na uvedenie na trh predstavuje potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu úlohy alfakalcidolu pri znížení miery pádov,
- výbor dospel k názoru, že na základe dostupných výsledkov klinických skúšaní a metaanalýz sa dostatočne preukázala účinnosť alfakalcidolu v kombinácii s kyselinou alendrónovou. Výbor však usúdil, že výrok týkajúci sa zníženia miery pádov u starších osôb nemá byť uvedený v tejto indikácii. Výbor CHMP súhlasil s uvedením príslušnej informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 5.1 a v 1. časti písomnej informácie pre používateľa,

výbor CHMP odporučil vydať povolenia na uvedenie na trh, pre ktoré sa dosiahlo konečné znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa počas postupu koordinačnej skupiny v znení zmien, ako je to uvedené v prílohe III pre liek Valebo a súvisiace názvy (pozri prílohu I).