

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Valebo in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Osnovne informacije

Valebo je zdravilo v kombiniranem pakiranju, ki se sestoji iz tablet, ki vsebujejo 70 mg natrijevega alendronata (alendronske kisline), in mehkih kapsul, ki vsebujejo 1 µg alfakalcidola. Alendronska kislina je bisfosfonat, ki ima veliko afiniteto do hidroksiapatita v kosteh. Bisfosfonati imajo močan farmakodinamični učinek na osteoklastno aktivnost. Alfakalcidol je analog vitamina D, ki s svojim delovanjem uravnava presnovo kalcija in fosfatov. V jetrih se hitro pretvori v 1,25-dihidroksivitamin D, ki mu pravimo tudi kalcitriol. Obe zdravilni učinkovini sta trenutno odobreni bodisi kot monoterapija ali v kombinaciji (v kombiniranem pakiranju). Alendronska kislina je indicirana za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze (PMO). Alfakalcidol pa je indiciran za različna stanja, za katera je značilna motena presnova kalcija ali fosforja.

Predlagatelj je za zdravilo Valebo predlagal naslednjo indikacijo: *„Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze. Alendronska kislina zmanjša tveganje za zlom vretenc in kolkov, alfakalcidol pa dokazano znatno zniža stopnjo padcev pri starejših.“*

Med decentraliziranim postopkom so zadevne države članice izrazile mnenje, da vloga alfakalcidola pri znižanju stopnje padcev ni bila dokazana. Da bi podprli vključitev te indikacije, mora vloga temeljiti na randomiziranih dvojno slepih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom ali primerjalnim zdravilom, z vzporednima skupinama in zadostnim številom bolnikov.

Decentralizirani postopek se je končal na 210. dan, ko je večina zadevnih držav članic soglašala z zaključki referenčne države članice, z izjemo Španije, ki je izrazila zaskrbljenost zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje (PSRPH). Skupina CMDh je zato sprožila napotitveni postopek. Ker glavnega zadržka, ki ga je izpostavila Španija, med napotitvenim postopkom skupine CMDh ni bilo mogoče razrešiti, je bila zadeva napotena na odbor CHMP.

Vrednotenje

Da bi dokazal, da alfakalcidol ima vlogo pri zmanjšanju števila padcev, je predlagatelj navedel objavljene klinične študije, ki dokazujejo, da alfakalcidol tako v monoterapiji kot v kombinaciji z alendronsko kislino vpliva na izboljšanje telesne zmogljivosti ter zmanjšanje incidence nevretenčnih zlomov in padcev. Prav tako je predlagatelj zagotovil populacijske modele in simulacijo rezultatov, da bi dokazal, da med zdravljenjem z alfakalcidolom in kalcitriolom ob ustreznem in enakovrednem odmerjanju ni nobene razlike. Predlagatelj je izvedel tudi metaanalizo preskušanj z alfakalcidolom in kalcitriolom, v katerih so proučevali posameznike, ki so padli.

Študiji o telesni zmogljivosti in ravnotežju

Odprti multicentrični prospektivni študiji (Schacht in Ringe, 2012¹, Schacht in Ringe, 2011²) sta pokazali, da je zdravljenje z alfakalcidolom v odmerku 1 µg povzročilo znatno izboljšanje telesne zmogljivosti in ravnotežja pri starejših ženskah in moških, pri katerih je ali ni obstajalo povečano tveganje za padce in pri katerih so se ali pa se niso pojavljale nezadostne količine/pomanjkanje vitamina D.

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.

Poleg tega je predlagatelj trdil, da so te ugotovitve o alfa-kalcidolu v monoterapiji potrdili v preskušanju kombiniranega zdravljenja s 70 mg alendronata na teden in 1 µg alfa-kalcidola na dan (Tevabone), izvedenem po odobritvi dovoljenja za promet. Boljši rezultati pri funkcijskih testih so povezani z znatno manjšim številom posameznikov, ki padejo, in z manjšim tveganjem za padce, zato bi bilo treba pozitivne učinke zdravljenja z alfa-kalcidolom na telesno zmogljivost upoštevati pri oceni rezultatov v zvezi z učinkom alfa-kalcidola na zmanjšanje števila padcev pri starejših in bolnicah s PMO.

Študije o zmanjšanju števila padcev in z njimi povezanih nevretenčnih zlomov

V drugih študijah so posebej proučevali učinkovitost in varnost alfa-kalcidola v monoterapiji in v kombinaciji pri zmanjšanju števila padcev pri starejših in bolnicah s PMO (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Te študije so pokazale, da sta analoga vitamina D, alfa-kalcidol in kalcitriol, učinkovita pri zmanjšanju števila padcev pri starejših moških in ženskah ter ženskah v postmenopavzalnem obdobju, ki nimajo pomanjkanja vitamina D.

Dukas in sod. (2004) so opravili randomizirano dvojno slepo s placebom nadzorovano preskušanje s primarno končno točko „število posameznikov, ki so padli“, in zadostnim številom bolnikov. Rezultati po 36 tednih so pokazali, da je bilo zdravljenje z alfa-kalcidolom povezano z neznatno manjšim številom posameznikov, ki so padli, v primerjavi s placebom (RO (razmerje obetov) 0,69, 95-odstotni IZ (interval zaupanja): 0,41–1,16). Analize *post hoc* po medianah skupnega vnosa kalcija so razkrile statistično značilne razlike. Pomembno zmanjšanje števila padcev so opazili pri osebah, zdravljenih z alfa-kalcidolom, s skupnim vnosom kalcija več kot 512 mg/dan (mediana vnosa kalcija v študiji) (RO 0,45; 95-odstotni IZ 0,21–0,97, $p = 0,042$), ne pa tudi pri osebah z vnosom kalcija manj kot 512 mg/dan (RO 1,00, 95-odstotni IZ 0,47–2,11, $p = 0,998$).

Gallagher in sod. (2004) so raziskali učinke kalcitriola na padce v randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji pri 489 ženskah v postmenopavzalnem obdobju in s popolno/zadostno zalogo vitamina D, ki so imele osteopenijo. Zdravljenje s kalcitriolom v odmerku 0,25 µg dvakrat na dan je v tem 3-letnem preskušanju znatno zmanjšalo število posameznikov, ki so padli (RO 0,54 (95-odstotni IZ 0,31–0,94, $p < 0,03$), in zmanjšalo incidenco padcev v primerjavi s placebom (0,27 v primerjavi z 0,43, $p = 0,0015$). Predlagatelj je trdil, da sta alfa-kalcidol v odmerku 1 µg na dan in kalcitriol v odmerku 0,25 µg dvakrat na dan terapevtsko enakovredna, zaradi česar naj bi bilo mogoče rezultate tega randomiziranega kliničnega preskušanja neposredno ekstrapolirati na alfa-kalcidol. CHMP je menil, da se rezultati preskušanja s kalcitriolom lahko uporabijo kot podporni podatki, ni pa mogoče iz njih podati zaključkov o vlogi alfa-kalcidola pri znižanju stopnje padcev, saj jih je najprej treba potrditi v študijah z alfa-kalcidolom.

Ringe in sod. (2007) so opravili randomizirano preskušanje, v katerem so med seboj primerjali tri zdravljenja: „alfa-kalcidol v monoterapiji“, „alfa-kalcidol + alendronat“ in „alendronat + vitamin D + kalcij“. Poleg tega so zdravilom v vsaki skupini dodajali še 500 mg kalcija na dan. Eden od parametrov, ki so jih primerjali med tremi skupinami, je bila stopnja padcev. Po dveh letih so ugotovili, da je bila kombinacija „alendronat + alfa-kalcidol“ veliko učinkovitejša pri zmanjšanju števila padcev od kombinacije „alendronat + navaden vitamin D + kalcij“ (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; spodnja meja intervala zaupanja = 0,4937; $p = 0,0407$), ne pa tudi od „alfa-kalcidola v monoterapiji“. Alfa-kalcidol v monoterapiji je bil po dveh letih nekoliko učinkovitejši od kombinacije alendronat + navaden vitamin D + kalcij (MW = 0,5422; spodnja meja intervala zaupanja = 0,4838; $p = 0,0785$). Predlagatelj je trdil,

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.

da dejstvo, da se število padcev v skupinah, ki sta prejemale kombinacijo „alendronat + alfakalcidol“ in „alfakalcidol v monoterapiji“, ni pomembno razlikovalo, dokazuje učinkovitost alfakalcidola pri zmanjšanju števila padcev tako v monoterapiji kot v kombinaciji z alendronatom. Te rezultate sta potrdili tudi dve drugi študiji, ki sta ju objavila Ringe in Schacht (2012, 2013).

Poleg tega so rezultate teh študij, ki so pokazali znatno zmanjšanje števila nevretenčnih zlomov, povezanih s padci, potrdile neodvisne metaanalize (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Populacijski farmakokinetični modeli in simulacija v stacionarnem stanju

Predlagatelj je analiziral farmakokinetične podatke o alfakalcidolu in kalcitriolu, uporabljenih samostojno, iz dveh študij biološke enakovrednosti. Analizo je opravil z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela, da bi potrdil, da sta alfakalcidol in kalcitriol enakovredna, kadar se uporabljata v ustrezno velikih odmerkih. Analiza je pokazala, da po uporabi bodisi alfakalcidola ali kalcitriola v ustreznem in enakovrednem odmerku ni razlik v izpostavljenosti kalcitriolu v stacionarnem stanju. Prav tako so ugotovili, da je sistemska izpostavljenost v stacionarnem stanju pri enakovrednem odmerjanju enaka in da v predvidenih AUC (površina pod krivuljo) po šestih mesecih pri alfakalcidolu v odmerku 1 µg enkrat na dan in kalcitriolu v odmerku 0,25 µg dvakrat na dan ni značilnih razlik.

Metaanaliza preskušanj alfakalcidola in kalcitriola, v katerih so proučevali posameznike, ki so padli

Predlagatelj je izvedel metaanalizo najpomembnejših kliničnih študij (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ in Kaya, 2011¹¹) z objavljenim številom posameznikov, ki so padli med zdravljenjem z bodisi alfakalcidolom ali kalcitriolom. Rezultati so v vseh analizah pokazali dosledno razmerje obetov, ki je bilo približno 0,65, kar kaže na zanesljivo oceno učinka zdravljenja v primerjavi s placebom. Ko so skupaj analizirali pomembnejša objavljena preskušanja, so vedno ugotovili, da je bil učinek zdravljenja velik. To pomeni, da so v metaanalizi združenih preskušanj, tudi tistih, v katerih „posamezniki, ki so padli“, niso bili vedno primarna končna točka, ugotovili velik učinek zdravljenja, tudi če so obstajale razlike v zasnovah študij.

Zaključek

Potem ko je proučil podatke, ki jih je predložil predlagatelj, je CHMP menil, da obstajajo zadostni dokazi za zaključek, da je alfakalcidol v nekaterih kliničnih študijah dokazano zmanjšal tveganje za padce pri starejših.

CHMP je menil, da trditve o padcih ne bi smeli vključiti v poglavje 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Vendar pa se je strinjal, da se v poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključijo naslednje informacije: „*Nekatere klinične študije so pokazale, da alfakalcidol zmanjša tveganje za padce pri starejših.*“ Navodilo za uporabo je treba ustrezno spremeniti.

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

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Nemčija skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES. Španija je menila, da bi lahko odobritev dovoljenja za promet pomenila resno tveganje za javno zdravje;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj, da bi dokazal, da alfakalcidol ima vlogo pri znižanju stopnje padcev;
- odbor je na podlagi razpoložljivih rezultatov kliničnih preskušanj in metaanaliz menil, da je bila učinkovitost alfakalcidola v kombinaciji z alendronsko kislino zadovoljivo dokazana. Vendar pa je menil, da se v indikacijo ne sme vključiti trditve o znižanju stopnje padcev pri starejših. CHMP se je strinjal, da se ustrezne informacije o tem vključijo v poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila in v poglavje 1 navodila za uporabo;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot zadnje različice, pripravljene med postopkom usklajevalne skupine, z izjemo ene spremembe, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Valebo in povezana imena (glejte Prilogo I).