

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι έκδοσης θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Valebo και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Ιστορικό

Το Valebo είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν σε συσκευασία συνδυασμού δισκίων τα οποία περιέχουν 70 mg αλενδρονικού νατρίου (αλενδρονικό οξύ) και μαλακών καψακίων τα οποία περιέχουν 1 μg αλφακαλσιδόλης. Το αλενδρονικό οξύ είναι διφωσφονικό άλας με υψηλή συγγένεια προς τον υδροξυαπατίτη των οστών. Τα διφωσφονικά άλατα έχουν ισχυρή φαρμακοδυναμική δράση επί της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Η αλφακαλσιδόλη είναι ανάλογο της βιταμίνης D, η οποία δρα ως ρυθμιστής του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου. Μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ σε 1,25 διυδροξυβιταμίνη D, γνωστή και ως καλσιτριόλη. Αμφότερες οι δραστικές ουσίες είναι επί του παρόντος εγκεκριμένες είτε ως μονοθεραπείες είτε ως συνδυαστικές θεραπείες (συσκευασίες συνδυασμού). Το αλενδρονικό οξύ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η αλφακαλσιδόλη ενδείκνυται για διάφορες παθήσεις κατά τις οποίες παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου ή του φωσφόρου.

Η ένδειξη που πρότεινε ο αιτών για το Valebo ήταν «*Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Το αλενδρονικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών και ισχιακών καταγμάτων, ενώ η αλφακαλσιδόλη έχει αποδειχθεί ότι επιφέρει στους ηλικιωμένους σημαντική μείωση του ποσοστού πτώσεων*».

Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εξέφρασαν τη γνώμη ότι ο ρόλος της αλφακαλσιδόλης στη μείωση του ποσοστού πτώσεων δεν έχει καταδειχθεί. Προς στήριξη της συμπερίληψης της εν λόγω ένδειξης, η αίτηση θα έπρεπε να βασίζεται σε κλινικές δοκιμές παράλληλης ομάδας, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή συγκριτή, οι οποίες να περιλαμβάνουν επαρκή αριθμό ασθενών.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία ολοκληρώθηκε την ημέρα 210, με τα περισσότερα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη να συμφωνούν με τα συμπεράσματα του κράτους μέλους αναφοράς, εκτός από την Ισπανία, η οποία ήγειρε ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής στη CMDh. Η μείζων ανησυχία που εξέφρασε η Ισπανία δεν διευθετήθηκε κατά τη διάρκεια της παραπομπής στη CMDh και, ως εκ τούτου, το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CHMP.

Αξιολόγηση

Για να καταδείξει τον ρόλο της αλφακαλσιδόλης στη μείωση των πτώσεων, ο αιτών παρέπεμψε σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν την επίδραση της μονοθεραπείας με αλφακαλσιδόλη και της συνδυαστικής θεραπείας με αλενδρονικό οξύ στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης, της συχνότητας εμφάνισης μη σπονδυλικών καταγμάτων και του ποσοστού πτώσεων. Ο αιτών υπέβαλε επίσης ένα μοντέλο προτυποποίησης πληθυσμού και προσομοίωσης των αποτελεσμάτων προκειμένου να καταδείξει ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των θεραπειών αλφακαλσιδόλης και καλσιτριόλης, όταν αυτές χορηγούνται σε κατάλληλη και ισοδύναμη δοσολογία. Ο αιτών διενήργησε περαιτέρω μετα-αναλύσεις των δοκιμών με αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη σε άτομα που βίωσαν πτώσεις.

Μελέτες σχετικά με τη φυσική κατάσταση και την ισορροπία

Οι ανοιχτές, πολυκεντρικές, προοπτικές μελέτες (Schacht and Ringe, 2012¹, Schacht and Ringe, 2011²) έδειξαν ότι η θεραπεία με αλφακαλσιδόλη 1 μg είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της φυσικής

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.

κατάστασης και της ισορροπίας σε ηλικιωμένες γυναίκες και άνδρες που διέτρεχαν ή δεν διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και με ή χωρίς ανεπάρκεια/έλλειψη βιταμίνης D.

Επιπλέον, ο αιτών ισχυρίστηκε ότι τα συγκεκριμένα αποτελέσματα της μονοθεραπείας με αλφακαλσιδόλη έχουν επιβεβαιωθεί σε μια μετεγκριτική δοκιμή του συνδυασμένου προϊόντος των 70 mg αλενδρονάτης εβδομαδιαίως και 1 µg αλφακαλσιδόλης ημερησίως (Tenebone). Οι υψηλότερες επιδόσεις σε κινητικές δοκιμές σχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με άτομα που βίωσαν μικρότερο αριθμό πτώσεων ή που διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο πτώσεων. Συνεπώς, για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της αλφακαλσιδόλης στη μείωση των πτώσεων ηλικιωμένων και ασθενών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση πρέπει να εξετάζονται οι θετικές επιδράσεις της αλφακαλσιδόλης στη φυσική κατάσταση των ασθενών.

Μελέτες για τη μείωση των πτώσεων και των σχετιζόμενων με πτώσεις μη σπονδυλικών καταγμάτων

Ειδικά για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλφακαλσιδόλης ως μονοθεραπείας και ως συνδυαστικής θεραπείας στη μείωση των πτώσεων ηλικιωμένων και ασθενών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση διενεργήθηκαν και άλλες μελέτες (Dukas, 2004³, Gallagher, 2004⁴, Ringe, 2007⁵). Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα των αναλόγων της βιταμίνης D, ήτοι της αλφακαλσιδόλης και της καλσιτριόλης, στις πτώσεις ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς διαγνωσθείσα ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Οι Dukas et al (2004) παρουσίασαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με πρωτεύον τελικό σημείο τον «αριθμό των πτώσεων», και με τη συμμετοχή επαρκούς αριθμού ασθενών. Τα αποτελέσματα της δοκιμής διάρκειας 36 εβδομάδων έδειξαν ότι η θεραπεία με αλφακαλσιδόλη σχετίζεται με αριθμό ατόμων που βίωσαν πτώσεις μη σημαντικά μικρότερο σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανοτήτων (OR) 0,69 με ΔΕ 95%: 0,41-1,16). Μια εκ των υστέρων ανάλυση του διάμεσου της συνολικής πρόσληψης ασβεστίου εντόπισε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού πτώσεων στα υποκείμενα που έλαβαν θεραπεία αλφακαλσιδόλης με συνολική πρόσληψη ασβεστίου άνω των 512 mg/ημέρα (διάμεση πρόσληψη ασβεστίου στη μελέτη) (OR 0,45 με ΔΕ 95%: 0,21-0,97 και p=0,042), σε αντίθεση με τους ασθενείς στους οποίους η πρόσληψη ασβεστίου ήταν μικρότερη των 512 mg/ημέρα (OR 1,00 με ΔΕ 95%: 0,47-2,11 και p=0,998).

Οι Gallagher et al (2004) εξέτασαν τις επιδράσεις της καλσιτριόλης στον αριθμό των πτώσεων σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία μετείχαν 489 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία και πλήρη/επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D. Η θεραπεία με καλσιτριόλη 0,25 µg δύο φορές ημερησίως μείωσε σημαντικά τον αριθμό των ατόμων που βίωσαν πτώσεις (OR 0,54 με ΔΕ 95%: 0,31-0,94 και p<0,03) και μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης πτώσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,27 έναντι 0,43 και p=0,0015) στο πλαίσιο της συγκεκριμένης τριετούς δοκιμής. Ο αιτών ισχυρίστηκε ότι η αλφακαλσιδόλη 1 µg ημερησίως και η καλσιτριόλη 0,25 µg δύο φορές ημερησίως είναι ισοδύναμα από θεραπευτική άποψη και, ως εκ τούτου, κρίνει ότι τα αποτελέσματα της εν λόγω τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής μπορούν να παρεκταθούν άμεσα στην αλφακαλσιδόλη. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν με την καλσιτριόλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστηρικτικά δεδομένα, όχι όμως για την εξαγωγή

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.

συμπεράσματος σχετικά με τον ρόλο της αλφακαλσιδόλης στο ποσοστό πτώσεων χωρίς τη διενέργεια μελετών επιβεβαίωσης με αλφακαλσιδόλη.

Οι Ringe et al (2007) παρουσίασαν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή η οποία συνέκρινε τρεις τρόπους θεραπείας: «μονοθεραπεία αλφακαλσιδόλης», «αλφακαλσιδόλη και αλενδρονάτη» και «αλενδρονάτη με βιταμίνη D και ασβέστιο». Επιπλέον, σε κάθε σκέλος προστέθηκαν 500 mg ασβεστίου ημερησίως. Μεταξύ άλλων παραμέτρων, οι συγγραφείς συνέκριναν το ποσοστό πτώσεων μεταξύ των τριών ομάδων. Ο συνδυασμός «αλενδρονάτη και αλφακαλσιδόλη» έδειξε σημαντική υπεροχή στη μείωση των πτώσεων σε σύγκριση με τον συνδυασμό «αλενδρονάτη με απλή βιταμίνη D και ασβέστιο» μετά από δύο χρόνια (Mann-Whitney (MW) = 0,5506, διάστημα εμπιστοσύνης-κατώτατο όριο (ΔΕ-ΚΟ) = 0,4937, $p=0,0407$), όχι όμως και υπεροχή έναντι της «μονοθεραπείας αλφακαλσιδόλης». Η μονοθεραπεία με αλφακαλσιδόλη έδειξε ελαφριά υπεροχή έναντι του συνδυασμού «αλενδρονάτη με απλή βιταμίνη D και ασβέστιο» μετά από δύο χρόνια (MW = 0,5422, ΔΕ ΚΟ = 0,4838, $p = 0,0785$). Ο αιτών ισχυρίστηκε ότι καθώς δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των πτώσεων μεταξύ των ομάδων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία συνδυασμού «αλενδρονάτης και αλφακαλσιδόλης» και στη «μονοθεραπεία αλφακαλσιδόλης», το γεγονός αυτό αντανάκλα την αποτελεσματικότητα της αλφακαλσιδόλης στη μείωση των πτώσεων τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με αλενδρονάτη. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται από δύο άλλες μελέτες που δημοσιεύτηκαν από τους Ringe και Schacht (2012, 2013).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών, τα οποία καταδεικνύουν σημαντική μείωση των σχετιζόμενων με πτώσεις μη σπονδυλικών καταγμάτων, έχουν επιβεβαιωθεί και από ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶, Bischoff-Ferrari, 2009⁷, O'Donnell, 2008⁸, Richy, 2008⁹).

Φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού και προσομοίωση σε σταθερή κατάσταση

Ο αιτών ανέλυσε τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δύο μελετών βιοϊσοδυναμίας της αλφακαλσιδόλης και της καλσιτριόλης, χορηγούμενων ανεξάρτητα. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω φαρμακοκινητικής προτυποποίησης πληθυσμού για την επιβεβαίωση της ανταλλαξιμότητας της αλφακαλσιδόλης και της καλσιτριόλης, χορηγούμενων σε κατάλληλες κλιμακωτές δόσεις. Η ανάλυση κατέδειξε ότι μετά τη χορήγηση αλφακαλσιδόλης ή καλσιτριόλης σε κατάλληλες και ισοδύναμες δόσεις δεν υπάρχει διαφορά όσον αφορά την έκθεση στην καλσιτριόλη σε σταθερή κατάσταση. Τα συστημικά επίπεδα σε σταθερή κατάσταση είναι ισοδύναμα μετά τη χορήγηση κλιμακωτών δόσεων και δεν υπάρχει σημαντική διαφορά όσον αφορά την προβλεπόμενη AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) στους έξι μήνες μεταξύ της αλφακαλσιδόλης 1 μg μία φορά ημερησίως (QD) και της καλσιτριόλης 0,25 μg δύο φορές ημερησίως (BID).

Μετα-ανάλυση δοκιμών με αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη σε άτομα που βίωσαν πτώσεις

Ο αιτών διενήργησε μετα-ανάλυση των πιο συναφών κλινικών μελετών (Gallagher, 2004, Dukas, 2004, Ringe, 2013¹⁰ και Kaya, 2011¹¹) στις οποίες αναφέρεται ο αριθμός των ατόμων που βίωσαν πτώση και λάμβαναν θεραπεία με αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια συνεπή αναλογία πιθανοτήτων, περίπου 0,65, σε όλες τις αναλύσεις, υποδηλώνοντας αξιόπιστη εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Από την ανάλυση των κυριότερων δημοσιευμένων

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.

δοκιμών προκύπτει ότι η επίδραση της θεραπείας ήταν σε κάθε περίπτωση σημαντική. Κατά συνέπεια, η επίδραση της θεραπείας σε μια ομαδοποιημένη μετα-ανάλυση, ακόμη και με δοκιμές όπου τα άτομα που βίωσαν πτώσεις δεν αποτελούσαν πάντα το πρωτεύον τελικό σημείο, παραμένει σε σημαντικό βαθμό ανεξάρτητη από τις διαφορές στον σχεδιασμό της μελέτης.

Πόρισμα

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ως προς το ότι σε ορισμένες κλινικές μελέτες η αλφακαλσιδόλη μειώνει τον κίνδυνο πτώσεων σε ηλικιωμένους.

Η CHMP έκρινε ότι η δήλωση σχετικά με τις πτώσεις δεν πρέπει να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ. Ωστόσο, η CHMP συμφώνησε να προστεθούν οι αντίστοιχες πληροφορίες στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ, ήτοι *«Σε ορισμένες κλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η αλφακαλσιδόλη μειώνει τον κίνδυνο πτώσεων σε ηλικιωμένους»*. Το φύλλο οδηγιών χρήσης πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

Λόγοι έκδοσης θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε η Γερμανία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Η Ισπανία έκρινε ότι η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών προς στήριξη του ρόλου της αλφακαλσιδόλης στη μείωση του ποσοστού πτώσεων.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι, σύμφωνα με τα διαθέσιμα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και των μετα-αναλύσεων, η αποτελεσματικότητα της αλφακαλσιδόλης σε συνδυασμό με αλενδρονικό οξύ έχει καταδειχθεί επαρκώς. Ωστόσο, η επιτροπή έκρινε ότι η δήλωση περί μείωσης του ποσοστού πτώσεων σε ηλικιωμένους δεν πρέπει να συμπεριληφθεί στην ένδειξη. Η CHMP συμφώνησε να προστεθούν οι αντίστοιχες πληροφορίες στην παράγραφο 5.1 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στην παράγραφο 1 του φύλλου οδηγιών χρήσης,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας του Valebo και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I), των οποίων η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν στις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διαδικασία της Συντονιστικής Ομάδας, με την τροποποίηση που παρατίθεται στο παράρτημα III.