

## **Anexo II**

*Conclusiones científicas y motivos del dictamen favorable*

## Conclusiones científicas

### **Resumen general de la evaluación científica de Valebo y denominaciones asociadas (ver Anexo I)**

#### **Información básica**

Valebo es un paquete combinado constituido por comprimidos que contienen 70 mg de alendronato sódico (ácido alendrónico) y cápsulas blandas que contienen 1 µg de alfacalcidol. El ácido alendrónico es un bifosfonato que presenta elevada afinidad por la hidroxiapatita ósea. Los bifosfonatos ejercen una fuerte actividad farmacodinámica sobre la actividad de los osteoclastos. El alfacalcidol es un análogo de la vitamina D, que actúa como regulador del metabolismo del calcio y el fosfato. En el hígado se convierte rápidamente en 1,25 dihidroxivitamina D, la denominada calcitriol. Ambos principios activos están autorizados actualmente en monoterapia o asociados (paquete combinado). El ácido alendrónico está indicado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (OPM). El alfacalcidol está indicado en diversos trastornos clínicos en los que se constata una alteración del metabolismo del calcio o del fósforo,

La indicación propuesta por el solicitante para Valebo fue: *“Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El ácido alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, mientras que para alfacalcidol se ha demostrado una reducción significativa de la tasa de caídas en ancianos”*

Durante el procedimiento descentralizado, los estados miembros afectados (EMA) expresaron la opinión de que el papel del alfacalcidol en la reducción de la tasa de caídas no ha quedado demostrado. Para corroborar la inclusión de dicha indicación, la solicitud deberá basarse en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con grupos paralelos y controlados con placebo o fármaco comparador, efectuados en un número adecuado de pacientes.

El procedimiento descentralizado concluyó el día 210, coincidiendo la mayor parte de los Estados miembros afectados con las conclusiones del Estado miembro de referencia, excepto España, que planteó el temor a un riesgo potencial grave para la salud pública (*Potential Serious Risk to Public Health, PSRPH*). En consecuencia, se inició un procedimiento de arbitraje en el seno del CMDh. Durante el procedimiento de arbitraje por parte del CMD(h) no fue posible resolver la principal reserva formulada por España y, en consecuencia, el asunto se delegó al CHMP.

#### **Evaluación**

Con el fin de demostrar el papel del alfacalcidol en la reducción de las caídas, el solicitante se refirió a estudios clínicos publicados, que confirman el efecto del alfacalcidol, en monoterapia y en combinación con el ácido alendrónico, sobre la mejora del rendimiento físico, la incidencia de fracturas no vertebrales y las caídas. El solicitante aportó además un modelo poblacional y una simulación de resultados, para demostrar que no existen diferencias entre los tratamientos con alfacalcidol y calcitriol, en posologías adecuadas y equivalentes. El solicitante también llevó a cabo un meta análisis de los ensayos realizados con alfacalcidol y calcitriol para estudiar a los pacientes víctimas de caídas.

#### *Estudios sobre el rendimiento físico y el equilibrio*

Estudios abiertos y multicéntricos (Schacht y Ringe, 2012<sup>1</sup>, Schacht y Ringe, 2011<sup>2</sup>) demostraron que el tratamiento con 1 µg de alfacalcidol producía incrementos significativos del rendimiento físico y el

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

equilibrio en mujeres y varones ancianos, con y sin aumento del riesgo de caídas, además de con y sin insuficiencia / deficiencia de vitamina D.

Además, el solicitante manifestó que los resultados de la monoterapia con alfacalcidol fueron confirmados en un ensayo posterior a la autorización del paquete combinado de 70 mg de alendronato una vez a la semana y 1 µg de alfacalcidol una vez al día (Tevabone). El mayor rendimiento en las pruebas funcionales se asocia a un número significativamente inferior de pacientes víctimas de caídas y a un menor riesgo de caídas, por lo que deben tenerse en cuenta los efectos positivos del tratamiento con alfacalcidol sobre el funcionamiento físico para la evaluación de los resultados del alfacalcidol en la reducción de las caídas en ancianos y en pacientes con OPM.

#### *Estudios sobre la reducción de las caídas y las fracturas no vertebrales relacionadas con caídas*

Se han realizado otros estudios para investigar la eficacia y la seguridad del alfacalcidol en monoterapia y del tratamiento combinado sobre la reducción de las caídas en ancianos y en pacientes con OPM (Dukas, 2004<sup>3</sup>; Gallagher, 2004<sup>4</sup>; Ringe, 2007<sup>5</sup>). Estos estudios demostraron la eficacia de los análogos de la vitamina D alfacalcidol y calcitriol en relación con las caídas en varones y mujeres ancianos y en mujeres posmenopáusicas sin diagnóstico de insuficiencia de vitamina D.

Dukas et al (2004) presentaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con el «número de pacientes que sufren caídas» como criterio de valoración principal y un número adecuado de pacientes. Los resultados al cabo de 36 semanas demostraron que el tratamiento con alfacalcidol estaba asociado a un número no significativamente inferior de pacientes víctimas de caídas respecto al placebo (OR (coeficiente de posibilidades) 0,69, IC (intervalo de confianza) del 95 %: 0,41-1,16). Un análisis post hoc mediante medianas del aporte total de calcio detectó diferencias estadísticamente significativas. Se observó una reducción significativa de las caídas en pacientes tratados con alfacalcidol con un aporte total de calcio superior a 512 mg/d (aporte promedio de Ca en el estudio) (OR 0,45; IC del 95 % 0,21-0,97, p = 0,042) pero no en aquéllos con un aporte de Ca inferior a 512 mg/d (OR 1,00, IC del 95 % 0,47-2,11, p = 0,998).

Gallagher et al (2004) examinaron los efectos del calcitriol sobre las caídas en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 489 mujeres posmenopáusicas, con niveles adecuados/suficientes de vitamina D con osteopenia. El tratamiento con 0,25 µg de calcitriol dos veces al día redujo significativamente el número de personas víctimas de caídas (OR 0,54 (IC del 95 % 0,31-0,94, p < 0,03) y disminuyó la incidencia de las caídas en comparación con el placebo (0,27 frente a 0,43, p = 0,0015) en este ensayo de 3 años de duración. El solicitante afirmaba que 1 µg de alfacalcidol al día y 0,25 µg de calcitriol dos veces al día eran terapéuticamente equivalentes y, en consecuencia, se consideró que los resultados de este ensayo clínico aleatorizado pueden extrapolarse directamente al alfacalcidol. El CHMP consideró que los resultados con calcitriol pueden utilizarse como información de apoyo, pero no para concluir, sin estudios con alfacalcidol que lo confirmen, el papel del alfacalcidol en la tasa de caídas.

Ringe et al (2007) presentaron un ensayo aleatorizado en el que se compararon tres tratamientos «alfacalcidol solo», «alfacalcidol + alendronato» y «alendronato + vitamina D + calcio». Además, a cada grupo se le añadieron 500 mg de calcio al día. Entre otros parámetros, los autores compararon la tasa de caídas entre los tres grupos. La combinación «alendronato + alfacalcidol» demostró una superioridad significativa en la reducción de caídas en comparación con «alendronato + vitamina D

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:497-501.

<sup>5</sup> 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.

simple + calcio» al cabo de dos años (prueba de Mann-Whitney (MW) = 0,5506; límite inferior del intervalo de confianza (LI IC) = 0,4937; p = 0,0407) pero ninguna superioridad sobre el «alfacalcidol en monoterapia». El alfacalcidol en monoterapia fue ligeramente superior al alendronato + Vitamina D simple + calcio al cabo de dos años (MW = 0,5422; LI IC = 0,4838; p = 0,0785). El solicitante afirmó que, dado que no se habían apreciado diferencias significativas en el número de caídas entre los grupos tratados con la combinación de «alendronato + alfacalcidol» y «alfacalcidol en monoterapia», quedaba subrayada la eficacia del alfacalcidol en monoterapia así como en combinación con alendronato para la reducción de las caídas. Estos resultados vienen avalados por otros dos estudios publicados por Ringe y Schacht (2012, 2013).

Además, los resultados de estos estudios, que demuestran una reducción significativa de las fracturas no vertebrales relacionadas con caídas, han sido confirmados mediante meta análisis independientes (Bischoff-Ferrari, 2004b<sup>6</sup>; Bischoff-Ferrari, 2009<sup>7</sup>; O'Donnell, 2008<sup>8</sup>; Richy, 2008<sup>9</sup>).

#### *Modelo farmacocinético de población y simulación en situación estable*

El solicitante ha analizado los datos farmacocinéticos de alfacalcidol y calcitriol administrados independientemente a partir de dos estudios de bioequivalencia, El análisis se efectuó utilizando un modelo poblacional farmacocinético para confirmar la intercambiabilidad de alfacalcidol y calcitriol cuando se administran a dosis equivalentes adecuadas. El análisis ha demostrado que no hay diferencias en la exposición al calcitriol en situación estable tras la administración de alfacalcidol o calcitriol a dosis adecuadas y equivalentes. Se ha demostrado que los niveles sistémicos son equivalentes en situación estable a dosis proporcionales y que no hay diferencias significativas en las AUC (área bajo la curva) previstas a los seis meses entre alfacalcidol 1 µg una vez al día y calcitriol 0,25 µg dos veces al día.

#### *Metaanálisis de ensayos con alfacalcidol y calcitriol en los que se examinó a pacientes víctimas de caídas*

El solicitante realizó un metaanálisis de los estudios clínicos más importantes (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013<sup>10</sup> y Kaya, 2011<sup>11</sup>) en los que se indicaba el número de pacientes víctimas de caídas tras la terapia con alfacalcidol o calcitriol. Los resultados mostraron un cociente de posibilidades uniforme situado en torno a 0,65 en todos los análisis, indicativo de una estimación fiable del efecto del tratamiento en comparación con el placebo. El efecto del tratamiento siempre era significativo cuando se analizaban juntos los principales ensayos notificados. Por lo tanto, el efecto del tratamiento en un meta análisis agrupado, incluso en ensayos en los que «los pacientes víctimas de caídas» no siempre eran el criterio de valoración principal, seguía siendo significativo independientemente de las diferencias en la concepción de los estudios.

### **Conclusión**

Habiendo considerado los datos presentados por el solicitante, el CHMP consideró que se dispone de pruebas suficientes para concluir que, en algunos estudios clínicos, está demostrado que alfacalcidol reduce el riesgo de caídas en ancianos.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

El CHMP consideró que la afirmación sobre las caídas no debe incluirse en la sección 4.1 del RCP. No obstante, el CHMP acordó facilitar la información pertinente en la sección 5.1 del RCP «*En algunos estudios clínicos se ha demostrado que alfacalcidol reduce el riesgo de caídas en ancianos*». El prospecto debe ser modificado en consecuencia.

## ***Motivos del dictamen positivo***

Considerando que:

- El Comité ha tenido en cuenta la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por Alemania conforme al artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE. España consideró que la concesión de la autorización de comercialización constituye un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité reexaminó todos los datos presentados por el solicitante con el fin de apoyar el papel del alfacalcidol en la reducción de la tasa de caídas.
- El Comité considera que, basándose en los resultados de los ensayos clínicos y los meta análisis disponibles, la eficacia del alfacalcidol en combinación con ácido alendrónico ha quedado adecuadamente demostrada. No obstante, el Comité consideró que el texto relativo a la reducción de la tasa de caídas en ancianos no debe incluirse en la indicación. El CHMP acordó facilitar la información pertinente en la sección 5.1 del Resumen de las Características del Producto y en la sección 1 del prospecto.

El CHMP ha recomendado conceder las autorizaciones de comercialización cuyos resúmenes de características del producto, etiquetado y prospecto válidos se acomodan en último término a las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación con las modificaciones que se mencionan en Anexo III para Valebo y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).