

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Valebo e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Informazioni di base

Valebo è un'associazione di compresse contenenti 70 mg di alendronato sodico (acido alendronico) e capsule molli contenenti 1 µg di alfacalcidolo. L'acido alendronico è un bifosfonato con elevata affinità per l'idrossiapatite dell'osso. I bifosfonati esercitano una forte azione farmacodinamica sull'attività degli osteoclasti. L'alfacalcidolo è un analogo della vitamina D, che agisce da regolatore del metabolismo del calcio e del fosfato. Viene convertito rapidamente nel fegato in 1,25 diidrossivitamina D, il cosiddetto calcitriolo. Entrambi i principi attivi sono attualmente autorizzati in monoterapia o in associazione (confezione combinata). L'acido alendronico è indicato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (OPM). L'alfacalcidolo è indicato in varie condizioni in cui vi sia un disturbo del metabolismo del calcio o del fosforo.

L'indicazione proposta dal richiedente per Valebo era "*Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale*". *L'acido alendronico riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca, mentre una riduzione significativa del tasso di cadute è stata dimostrata per alfacalcidolo negli anziani*".

Durante la procedura decentrata, secondo il parere espresso dagli Stati membri interessati, il ruolo dell'alfacalcidolo nella riduzione del tasso di cadute non è stato dimostrato. Per corroborare l'inserimento di questa indicazione, la domanda deve basarsi su studi clinici a gruppi paralleli, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo o farmaco di confronto, condotti in un numero adeguato di pazienti.

La procedura decentrata si è conclusa il giorno 210, con l'accordo della maggior parte degli Stati membri interessati in merito alle conclusioni dello Stato membro di riferimento, eccetto la Spagna, che ha sollevato timori per un potenziale grave rischio per la salute pubblica (*Potential Serious Risk to Public Health*, PSRPH). È stata quindi avviata una procedura di deferimento presso il CMDh. Non è stato possibile risolvere il principale timore sollevato dalla Spagna durante il deferimento al CMDh e la questione è stata perciò deferita al CHMP.

Valutazione

Al fine di dimostrare il ruolo dell'alfacalcidolo nella riduzione delle cadute, il richiedente ha fatto riferimento a studi clinici pubblicati che confermano l'effetto di alfacalcidolo, da solo o in associazione con acido alendronico, sul miglioramento delle prestazioni fisiche, sull'incidenza di fratture non vertebrali e sulle cadute. Il richiedente ha fornito inoltre modelli di popolazione e una simulazione dei risultati, per dimostrare l'assenza di differenze fra i trattamenti con alfacalcidolo e con calcitriolo, alla posologia adeguata ed equivalente. Il richiedente ha altresì eseguito una meta-analisi delle sperimentazioni condotte con alfacalcidolo e calcitriolo per studiare i soggetti che incorrono in cadute.

Studi sulle prestazioni fisiche e sull'equilibrio

Gli studi prospettici multicentrici in aperto (Schacht and Ringe, 2012¹, Schacht and Ringe, 2011²) hanno dimostrato che il trattamento con alfacalcidolo 1 µg ha prodotto aumenti significativi delle prestazioni fisiche e dell'equilibrio in donne e uomini anziani, con e senza un aumentato rischio di cadute, e con e senza insufficienza/deficit di vitamina D.

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.

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.

Inoltre, il richiedente ha dichiarato che questi risultati relativi alla monoterapia con alfacalcidolo sono stati confermati in uno studio post-approvazione della confezione combinata di 70 mg di alendronato una volta alla settimana e 1 µg di alfacalcidolo una volta al giorno (Tevabone). Prestazioni più elevate nei test funzionali sono associate a un numero significativamente inferiore di pazienti che incorrono in cadute e a un ridotto rischio di cadute; pertanto, gli effetti positivi del trattamento con alfacalcidolo sulle prestazioni fisiche devono essere presi in considerazione per valutare i risultati di alfacalcidolo nella riduzione delle cadute negli anziani e in pazienti con OPM.

Studi sulla riduzione delle cadute e sulle fratture non vertebrali correlate a cadute

Altri studi erano stati eseguiti per approfondire specificamente l'efficacia e la sicurezza dell'alfacalcidolo, in monoterapia e in associazione, sulla riduzione delle cadute negli anziani e in pazienti con OPM (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Questi studi hanno dimostrato l'efficacia degli analoghi della vitamina D alfacalcidolo e calcitriolo sulla riduzione delle cadute, in uomini e donne anziani e nelle donne in post-menopausa senza diagnosi di insufficienza di vitamina D.

Dukas *et al.* (2004) hanno presentato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo con il "numero di pazienti che incorrono in cadute" come endpoint primario e con un adeguato numero di pazienti. I risultati nell'arco di 36 settimane hanno dimostrato che il trattamento con alfacalcidolo era associato a un numero minore in misura non significativa di soggetti che incorrono in cadute, rispetto al placebo (OR (odds ratio) 0,69, IC (intervallo di confidenza) al 95%: 0,41-1,16). Un'analisi post-hoc con le mediane dell'assunzione di calcio totale ha rilevato differenze statisticamente significative. È stata osservata una riduzione significativa delle cadute nei soggetti trattati con alfacalcidolo con assunzione di calcio totale superiore a 512 mg/die (assunzione di Ca mediana nello studio) (OR 0,45; IC al 95% 0,21-0,97, p=0,042), ma non in quelli con assunzione di Ca inferiore a 512 mg/die (OR 1,00, IC al 95% 0,47-2,11, p=0,998).

Gallagher *et al.* (2004) hanno esaminato gli effetti del calcitriolo sulle cadute, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 489 donne in post-menopausa affette da osteopenia, con livelli abbondanti/sufficienti di vitamina D. Il trattamento con calcitriolo 0,25 µg due volte al giorno ha ridotto significativamente il numero di soggetti che incorrono in cadute (OR 0,54 (IC al 95% 0,31-0,94, p<0,03) e ha ridotto l'incidenza di cadute rispetto al placebo (0,27 vs. 0,43, p=0,0015) in questo studio della durata di 3 anni. Il richiedente ha dichiarato che alfacalcidolo 1 µg una volta al giorno e calcitriolo 0,25 µg due volte al giorno sono equivalenti dal punto di vista terapeutico; pertanto, ritiene che i risultati di questo studio clinico randomizzato possano essere direttamente estrapolati ad alfacalcidolo. Il CHMP era del parere che i risultati ottenuti con calcitriolo potessero essere usati come dati di supporto, ma non per trarre conclusioni sul ruolo dell'alfacalcidolo nel tasso di cadute, in assenza di studi di conferma con alfacalcidolo.

Ringe *et al.* (2007) hanno presentato uno studio randomizzato in cui erano stati confrontati tre trattamenti: "alfacalcidolo da solo", "alfacalcidolo + alendronato" e "alendronato + vitamina D + calcio". Inoltre, in ciascun braccio erano stati aggiunti 500 mg di calcio/die. Tra gli altri parametri, gli autori hanno confrontato il tasso di cadute fra i tre gruppi. L'associazione "alendronato + alfacalcidolo" ha dimostrato una significativa superiorità nella riduzione delle cadute rispetto ad "alendronato + semplice vitamina D + calcio" dopo due anni (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC-LB) = 0,4937; p=0,0407), ma non la superiorità rispetto ad

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.

“alfacalcidolo da solo”. Alfacalcidolo da solo è risultato leggermente superiore ad “alendronato + semplice vitamina D + calcio” dopo due anni (MW = 0,5422; IC-LB = 0,4838; p=0,0785). Il richiedente ha dichiarato che, poiché non è stata rilevata alcuna differenza significativa nel numero di cadute fra i gruppi trattati con l’associazione di “alendronato + alfacalcidolo” e “alfacalcidolo da solo”, ciò sottolinea l’efficacia di alfacalcidolo in monoterapia, così come in associazione con alendronato, per la riduzione delle cadute. Questi risultati sono corroborati da altri due studi pubblicati da Ringe e Schacht (2012, 2013).

Inoltre, i risultati di questi studi, che dimostrano una riduzione significativa delle fratture non vertebrali correlate a cadute, sono stati confermati da meta-analisi indipendenti (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O’Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Modelli di farmacocinetica di popolazione e simulazione allo steady-state

Il richiedente ha analizzato i dati di farmacocinetica di alfacalcidolo e calcitriolo somministrati in modo indipendente, tratti da due studi di bioequivalenza. L’analisi è stata eseguita utilizzando modelli di farmacocinetica di popolazione per confermare l’intercambiabilità di alfacalcidolo e calcitriolo se somministrati a dosi opportunamente graduate. L’analisi ha dimostrato l’assenza di differenze nell’esposizione a calcitriolo allo *steady-state*, dopo somministrazione di alfacalcidolo o calcitriolo a posologia appropriata ed equivalente. I livelli sistemici si sono dimostrati equivalenti allo *steady-state* con posologia graduata, senza alcuna differenza significativa nell’AUC (area sotto la curva) prevista a sei mesi tra alfacalcidolo 1 µg una volta al giorno (QD) e calcitriolo 0,25 µg due volte al giorno (BID).

Meta-analisi delle sperimentazioni condotte con alfacalcidolo e calcitriolo per studiare i soggetti che incorrono in cadute

Il richiedente ha eseguito una meta-analisi degli studi clinici di maggior rilievo (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ e Kaya, 2011¹¹), riportando il numero di soggetti incorsi in cadute dopo la terapia con alfacalcidolo o calcitriolo. I risultati dimostrano un *odds ratio* coerente di circa 0,65 in tutte le analisi, suggerendo una stima affidabile dell’effetto del trattamento rispetto al placebo. L’effetto del trattamento era sempre significativo quando i principali studi riportati venivano analizzati insieme. Pertanto, l’effetto del trattamento in una meta-analisi raggruppata, anche con studi in cui i “soggetti incorsi in cadute” non rappresentavano sempre l’endpoint primario, resta significativo indipendentemente dalle differenze nel disegno degli studi.

Conclusione

Considerati i dati presentati dal richiedente, il CHMP ha ritenuto che vi sono prove sufficienti per concludere che, in alcuni studi clinici, l’alfacalcidolo si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di cadute negli anziani.

Il CHMP ha ritenuto che la dichiarazione sulle cadute non dovesse essere inclusa nel paragrafo 4.1 dell’RCP. Tuttavia, il CHMP si è dichiarato d’accordo nel fornire la rispettiva informazione nel paragrafo 5.1 dell’RCP “*In alcuni studi clinici, è stato dimostrato che alfacalcidolo riduce il rischio di cadute negli anziani*”. Il foglio illustrativo deve essere modificato di conseguenza.

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.

Motivi del parere positivo

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la notifica del deferimento avviato dalla Germania ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE. La Spagna ha ritenuto che il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisca un rischio potenziale grave per la salute pubblica;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati presentati dal richiedente, al fine di confermare il ruolo dell'alfacalcidolo nella riduzione del tasso di cadute;
- il comitato è del parere che, sulla base dei risultati degli studi clinici e delle meta-analisi disponibili, l'efficacia di alfacalcidolo in associazione con acido alendronico sia stata adeguatamente dimostrata. Tuttavia, il comitato ritiene che la dichiarazione sulla riduzione del tasso di cadute negli anziani non debba essere inserita nell'indicazione. Il CVMP si è dichiarato d'accordo nel fornire la rispettiva informazione nel paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel paragrafo 1 del foglio illustrativo;

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rimangono conformi alle versioni finali concordate durante la procedura del gruppo di coordinamento, con la modifica riportata nell'allegato III per Valebo e denominazioni associate (Vedere Allegato I).