Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Valebo u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Sfond

Valebo huwa pakkett ta' kombinazzjoni li jikkonsisti minn pilloli li fihom 70 mg ta' alendronat tas-sodju (aċidu alendroniku) u kapsuli rotob li fihom 1µg ta' alfakalċidol. L-aċidu alendroniku huwa bisfosfonat b'affinità għolja għall-idrossiapatite tal-għadam. Il-bisfosfonati għandhom azzjoni farmakodinamika qawwija fuq l-attiva tal-osteoklasti. Alfakalċidol huwa analogu tal-vitamina D li jaġixxi bħala regolatur tal-metaboliżmu tal-kalċju u l-fosfat. Fil-fwied jiġi konvertit malajr f'1,25 dihydroxyvitamin D, magħruf bħala calcitriol. Iż-żewġ sustanzi attivi huma attwalment awtorizzati jew bħala monoterapija jew flimkien (pakkett ta' kombinazzjoni). L-aċidu alendroniku huwa indikat fil-kura ta' osteoporożi wara l-menopawża (PMO). Alfakalċidol huwa indikat f'diversi kundizzjonijiet fejn ikun hemm disturb fil-metaboliżmu tal-kalċju jew tal-fosfru.

L-indikazzjoni proposta mill-applikant għal Valebo kienet il-"*Kura ta' osteoporożi wara l-menopawża. L-aċidu alendroniku jnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali u tal-ġenbejn, filwaqt li tnaqqis sinifikanti fir-rata ta' waqgħat intweriet għal alfakalċidol fl-anzjani*".

Matul il-proċedura deċentralizzata, l-Istati Membri kkonċernati (CMS) esprimew il-fehma li r-rwol ta' alfakalċidol fit-tnaqqis fir-rata ta' waqgħat ma ntweriex. Biex tappoġġa l-inklużjoni ta' din l-indikazzjoni, l-applikazzjoni għandha tkun ibbażata fuq provi kliniċi bi gruppi paralleli, każwali, bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi plaċebo jew b'komparatur b'għadd adegwat ta' pazjenti.

Il-proċedura deċentralizzata ingħalqet f'jum 210, bil-biċċa l-kbira tas-CMS jaqblu mal-konklużjonijiet tal-Istat Membru ta' referenza ħlief għal Spanja li qajmet riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH). Għalhekk inbeda riferiment fis-CMDh. It-tħassib ewlieni mqajjem minn Spanja ma setax jiġi solvut matul ir-riferiment tas-CMDh u għalhekk il-kwistjoni ġiet riferita lis-CHMP.

Valutazzjoni

Sabiex juri r-rwol ta' alfakalċidol fit-tnaqqis ta' waqgħat, l-applikant għamel referenza għal studji kliniċi ppublikati li jappoġġaw l-effett ta' alfakalċidol waħdu u flimkien mal-aċidu alendroniku fuq it-titjib tal-prestazzjoni fiżika, l-inċidenza ta' ksur mhux vertebrali u fuq waqgħat. L-applikant ipprovda wkoll immudellar ta' popolazzjoni u simulazzjoni tar-riżultati biex juri li f'dożaġġi adegwati u ekwivalenti m'hemm l-ebda differenza bejn alfakalċidol u kura b'calcitriol. L-applikant wettaq ukoll meta-analiżi ta' provi b'alfakalċidol u calcitriol li nvestigaw persuni li waqgħu.

Studji dwar il-prestazzjoni fiżika u l-bilanċ

L-istudji miftuħa, multi-ċentri, prospettivi (Schacht u Ringe, 2012[1], Schacht u Ringe, 2011[2]) wrew li kura b'alfakalċidol 1 µg wasslet għal żidiet sinifikanti fil-prestazzjoni fiżika u fil-bilanċ f'nisa u rġiel anzjani bi u mingħajr żieda fir-riskju ta' waqgħat kif ukoll bi u mingħajr insuffiċjenza/defiċjenza tal-Vitamina D.

Barra minn hekk, l-applikant sostna li dawn ir-riżultati dwar monoterapija b'alfakalċidol kienu kkonfermati fi prova wara l-approvazzjoni tal-pakkett ta' kombinazzjoni ta' 70 mg ta' alendronat fil-ġimgħa u 1 µg ta' alfakalċidol kuljum (Tevabone). Prestazzjoni ogħla f'testijiet funzjonali hija assoċjata

[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.

ma' għadd ferm aktar baxx ta' persuni li jaqgħu u r-riskju ta' waqgħat, għalhekk l-effetti pożittivi ta' kura b'alfakalċidol fuq il-prestazzjoni fiżika għandha tiġi kkunsidrata għall-valutazzjoni tar-riżultati ta' alfakalċidol fit-tnaqqis ta' waqgħat fl-anzjani u f'pazjenti b'PMO.

Studji dwar it-tnaqqis ta' waqgħat u ksur mhux vertebrali relatat ma' waqgħat

Kienu saru studji oħra biex b'mod speċifiku jinvestigaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' alfakalċidol f'monoterapija u f'terapija kkombinata fuq it-tnaqqis ta' waqgħat fl-anzjani u f'pazjenti b'PMO (Dukas, 2004[3]; Gallagher, 2004[4]; Ringe, 2007[5]). Dawn l-istudji wrew l-effikaċja tal-analogi tal-vitamina D alfakalċidol u calcitriol fuq il-waqgħat fl-irġiel u nisa anzjani u f'nisa wara l-menopawża mingħajr insuffiċjenza djanjostikata ta' vitamina D.

Dukas et al (2004) ippreżenta prova każwali, bi blindaġġ doppju, ikkontrollata bi plaċebo bl-'għadd ta' persuni li waqgħu' bħala l-endpoint primarju u għadd adegwat ta' pazjenti. Ir-riżultati fuq 36 ġimgħa wrew li kura b'alfakalċidol kienet assoċjata b'mod mhux sinifikanti ma' anqas persuni li waqgħu minn plaċebo (OR (Proporzjon ta' probabbiltà) 0.69, 95% CI (intervall ta' fiduċja): 0.41-1.16). Analiżi post hoc bil-medjani tat-teħid totali ta' kalċju sabet differenzi statistikament sinifikanti. Tnaqqis sinifikanti fil-waqgħat f'individwi li rċevew kura b'alfakalċidol b'teħid totali ta' kalċju ta' aktar minn 512 mg/d (teħid medjan ta' Ca fl-istudju) (OR 0.45; 95% CI 0.21-0.97, $p=0.042$) kien osservat iżda mhux f'dawk b'teħid ta' Ca anqas minn 512 mg/d (OR 1.00, 95% CI 0.47-2.11, $p=0.998$).

Gallagher et al (2004) eżamina l-effetti ta' calcitriol fuq il-waqgħat fi studju każwali, bi blindaġġ doppju, ikkontrollat bi plaċebo f'489 mara wara l-menopawża, b'biżżejjed/suffiċjenza ta' Vitamina D b'osteopenija. Kura b'calcitriol 0.25 µg darbtejn kuljum naqqset b'mod sinifikanti l-għadd ta' persuni li waqgħu (OR 0.54 (95% CI 0.31-0.94, $p<0.03$) u naqqset l-inċidenza ta' waqgħat meta mqabbla ma' plaċebo (0.27 kontra 0.43, $p=0.0015$) f'din il-prova ta' 3 snin. L-applikant sostna li alfakalċidol 1 µg kuljum u calcitriol 0.25 µg darbtejn kuljum huma terapewtikament ekwivalenti, u għalhekk qiesu li r-riżultati ta' din il-prova klinika każwali jistgħu jiġu direttament estrapolati għal alfakalċidol. Is-CHMP kien tal-fehma li r-riżultati b'calcitriol jistgħu jintużaw bħala dejta ta' appoġġ iżda mhux biex jikkonkludu dwar ir-rwol ta' alfakalċidol fir-rata ta' waqgħat mingħajr studji konfermatorji b'alfakalċidol.

Ringe et al (2007) ippreżenta prova każwali, fejn tqabblu tliet trattamenti: 'alfakalċidol waħdu, 'alfakalċidol + alendronat' u 'alendronat + Vitamina D + kalċju'. Barra minn hekk, f'kull fergħa żdied 500 mg ta' kalċju kuljum. Fost il-parametri l-oħra l-awturi qabblu r-rata ta' waqgħat bejn it-tliet gruppi. Il-kombinazzjoni 'alendronat + alfakalċidol' uriet superjorità sinifikanti fit-tnaqqis ta' waqgħat meta mqabbla ma' 'alendronat + Vitamina D *plain* + kalċju' wara sentejn (Mann-Whitney (MW) = 0.5506; Intervall ta' fiduċja *Lower bound* (CI-LB) = 0.4937; $p=0.0407$) iżda mhux superjorità għal 'alfakalċidol waħdu'. Alfakalċidol waħdu kien kemxejn superjuri għal alendronat + Vitamina D *plain* + kalċju wara sentejn (MW = 0.5422; CI-LB = 0.4838; $p = 0.0785$). L-applikant iddikjara li peress li ma nstabet l-ebda differenza sinifikanti fl-għadd ta' waqgħat bejn il-gruppi ttrattati bil-kombinazzjoni ta' 'alendronat + alfakalċidol' u 'alfakalċidol waħdu', dan jenfasizza l-effikaċja ta' alfakalċidol bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' alendronat fit-tnaqqis ta' waqgħat. Dawn ir-riżultati huma appoġġati minn żewġ studji oħra ppubblikati minn Ringe u Schacht (2012, 2013).

[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 calcitrol 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.

Barra minn hekk, ir-riżultati ta' dawn l-istudji, li juru tnaqqis sinifikanti fi ksur mhux vertebrali relatat ma' waqgħat, ġew ikkonfermati minn meta-analiżi indipendenti (Bischoff-Ferrari, 2004b[6]; Bischoff-Ferrari, 2009[7]; O'Donnell, 2008[8]; Richy, 2008[9]).

Immudellar tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u simulazzjoni fl-istat stabbli

L-applikant analizza dejta farmakokinetika ta' alfakalċidol u calcitriol dożati b'mod indipendenti minn żewġ studji ta' bijoekwivalenza. L-analiżi saret bl-użu ta' immudellar tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni biex tikkonferma l-iskambjalità ta' alfakalċidol u calcitriol meta jingħataw f'dożi adegwatament skalati. L-analiżi wriet li ma hemm l-ebda differenza fl-esponiment għal calcitriol fi stat stabbli wara l-għoti jew ta' alfakalċidol jew ta' calcitriol f'dożaġġ adegwat u ekwivalenti. Il-livelli sistemiċi huma murija bħala ekwivalenti fi stat stabbli taħt dożaġġ skalat u m'hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-AUC imbassra (l-Erja Taħt il-Kurva) wara sitt xhur bejn alfakalċidol 1 µg darba kuljum (QD) u calcitriol 0.25 µg darbtejn kuljum (BID).

Meta-analiżi ta' provi fuq alfakalċidol u calcitriol li nvestigaw persuni li waqgħu

L-applikant wettaq meta-analiżi tal-istudji kliniċi l-aktar rilevanti (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013[10] u Kaya, 2011[11]) li rrapportaw l-għadd ta' persuni li waqgħu wara terapija jew b'alfakalċidol jew b'calcitriol. Ir-riżultati wrew proporzjon ta' probabbiltà konsistenti ta' madwar 0.65 fl-analiżi kollha, li jissuġġerixxi effett affidabbli stmat tal-kura meta mqabbla ma' plaċebo. L-effett tal-kura kien dejjem sinifikanti meta provi maġġuri rrappurtati ġew analizzati flimkien. Għalhekk, l-effett tal-kura f'meta-analiżi miġbura, anke fi provi fejn 'persuni li waqgħu' mhux dejjem kien l-endpoint primarju, jibqa' sinifikanti indipendentement minn differenzi fid-disinn tal-istudju.

Konklużjoni

Wara li kkunsidra dik id-dejta ppreżentata mill-applikant, is-CHMP ikkunsidra li hemm biżżejjed evidenza biex tikkonkludi li f'xi studji kliniċi, alfakalċidol intwera li jnaqqas ir-riskju ta' waqgħat fl-anzjani.
Is-CHMP ikkunsidra li d-dikjarazzjoni dwar il-waqgħat m'għandhiex tiġi nkluża fis-sezzjoni 4.1 tal-SmPC. Madankollu, is-CHMP qabel li jipprovdi l-informazzjoni rispettiva fis-sezzjoni 5.1 tal-SmPC "*F'xi studji kliniċi, alfakalċidol intwera li jnaqqas ir-riskju ta' waqgħat fl-anzjani".* Il-fuljett ta' tagħrif għandu jiġi emendat kif xieraq.

---

[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.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdi mill-Ġermanja taħt l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE. Spanja ikkunsidrat li l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkostitwixxi riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha ppreżentata mill-applikant biex jappoġġa r-rwol ta' alfakalċidol fit-tnaqqis tar-rata ta' waqgħat.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li, abbażi tar-riżultati disponibbli tal-provi kliniċi u l-meta-analiżi, l-effikaċja ta' alfakalċidol flimkien mal-aċidu alendroniku intweriet b'mod adegwat. Madankollu, il-Kumitat ikkunsidra li d-dikjarazzjoni dwar it-tnaqqis fir-rata ta' waqgħat fl-anzjani m'għandhiex tiġi inkluża fl-indikazzjoni. Is-CHMP qabel li jipprovdi l-informazzjoni rispettiva fis-sezzjoni 5.1 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u fis-sezzjoni 1 tal-fuljett ta' tagħrif.

Is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni bl-emenda kif imsemmi fl-Anness III għal Valebo u ismijiet assoċjati (ara Anness I).