

Anexa II

Concluzii științifice și motivele avizului favorabil

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Valebo și denumirile asociate (vezi anexa I)

Informații generale

Valebo este un ambalaj combinat care cuprinde comprimate care conțin 70 mg de alendronat sodic (acid alendronic) și capsule moi care conțin 1 µg de alfacalcidol. Acidul alendronic este un bifosfonat cu afinitate crescută pentru hidroxilapatita osoasă. Bifosfonații au o acțiune farmacodinamică puternică asupra activității osteoclastice. Alfacalcidolul este un analog al vitaminei D care acționează prin reglarea metabolizării calciului și fosfatului. Acesta este transformat rapid la nivelul ficatului în 1,2 dihidroxivitamină D, așa-numitul calcitriol. Ambele substanțe active sunt autorizate în prezent fie în monoterapie, fie în asociere (ambalaj combinat). Acidul alendronic este indicat pentru tratamentul osteoporozei în post-menopauză (OPM). Alfacalcidolul este indicat în tratamentul diverselor afecțiuni care implică o tulburare a metabolismului calciului sau fosforului.

Indicația propusă pentru Valebo de către solicitant era pentru „*Tratamentul osteoporozei în post-menopauză. Acidul alendronic reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold, în timp ce pentru alfacalcinol s-a demonstrat o reducere semnificativă a frecvenței căderilor la vârstnici*”.

În timpul procedurii descentralizate, statele membre interesate (SMI) și-au exprimat părerea potrivit căreia nu a fost demonstrat rolul alfacalcidolului în reducerea frecvenței căderilor. În sprijinul includerii acestei indicații, cererea trebuie să se bazeze pe studii clinice pe grupuri paralele, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu un comparator, efectuate cu un număr adecvat de pacienți.

Procedura descentralizată a fost încheiată în ziua 210, majoritatea statelor membre interesate fiind de acord cu concluziile la care a ajuns statul membru de referință, cu excepția Spaniei, care a atras atenția asupra unui potențial risc grav pentru sănătatea publică (PRGSP). Prin urmare, a fost declanșată o procedură de sesizare la CMD(h). Principalul motiv de îngrijorare ridicat de Spania nu a putut fi soluționat în cadrul procedurii de sesizare a CMD(h), fiind, prin urmare, sesizat CHMP în acest sens.

Evaluare

Pentru a demonstra rolul alfacalcidolului în reducerea frecvenței căderilor, solicitantul a făcut trimitere la studiile clinice publicate care sprijină efectele alfacalcidolului administrat în monoterapie și în asociere cu acid alendronic cu privire la ameliorarea statusului performanței fizice, la incidența fracturilor non-vertebrale și la căderi. De asemenea, solicitantul a prezentat modele populaționale și simularea rezultatelor pentru a demonstra că nu există nicio diferență între tratamentele cu alfacalcidol și calcitriol la o doză adecvată și echivalentă. Solicitantul a efectuat în continuare o meta-analiză a studiilor cu alfacalcidol și calcitriol realizate la pacienți care au manifestat căderi.

Studii privind performanța fizică și echilibrul

Studiile deschise, multicentrice, prospective (Schacht și Ringe, 2012¹, Schacht și Ringe, 2011²) au demonstrat că tratamentul cu alfacalcidol 1 µg a determinat creșteri semnificative ale performanței

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.

fizice și ale echilibrului la femei și bărbați în vârstă, cu sau fără risc crescut de căderi, precum și cu sau fără insuficiență/deficit de vitamina D.

Mai mult, solicitantul a susținut că aceste rezultate privind administrarea alfacalcidolului în monoterapie au fost confirmate într-un studiu efectuat ulterior autorizării ambalajului combinat, prin utilizarea a 70 mg alendronat o dată pe săptămână și 1 µg alfacalcidol zilnic (Tevabone). Creșterea performanței fizice observată în testele funcționale este asociată unui număr semnificativ mai mic de căderi și de riscuri de cădere, prin urmare, pentru evaluarea rezultatelor obținute cu alfacalcidol în reducerea căderilor la vârstnici și la pacienții cu OPM, trebuie avute în vedere efectele pozitive ale tratamentului cu alfacalcidol în ceea ce privește performanța fizică.

Studii privind reducerea căderilor și a riscurilor de fracturi nevertebrale datorate căderilor

Au fost efectuate alte studii pentru a investiga în mod specific eficacitatea și siguranța alfacalcidolului în monoterapie și în terapia asociată cu privire la reducerea căderilor la vârstnici și la pacienții cu OPM (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Aceste studii au demonstrat eficacitatea analogilor vitaminei D, alfacalcidolul și calcitriolul, cu privire la căderile la bărbați și femeile în vârstă și la femeile în post-menopauză care nu au fost diagnosticate cu insuficiență de vitamina D.

Dukas et al. (2004) au prezentat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, având ca obiectiv final principal „numărul de căderi” și fiind efectuat pe un număr adecvat de pacienți. Rezultatele obținute pe parcursul unei perioade de 36 de săptămâni au demonstrat că tratamentul cu alfacalcidol a fost asociat unui număr mai mic de pacienți care au manifestat căderi în mod nesemnificativ, comparativ cu placebo [RR (risc relativ) 0,69, IÎ (interval de încredere) de 95%: 0,41-1,16]. La analizele post-hoc efectuate prin calcularea valorilor mediane ale aportului total de calciu, au fost detectate diferențe semnificative din punct de vedere statistic. A fost observată o reducere semnificativă a căderilor la subiecții tratați cu alfacalcidol la care aportul total de calciu a fost mai mare de 512 mg/zi (valoarea mediană a aportului de Ca) (RR 0,45; IÎ de 95%: 0,21-0,97, p = 0,042), însă nu a fost observată nicio reducere semnificativă la pacienții care au primit un aport de Ca mai mic de 512 mg/zi (RR 1,00, IÎ de 95%: 0,47-2,11, p = 0,998).

Gallagher et al. (2004) au analizat efectele calcitriolului asupra căderilor în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat pe 489 de femei în post-menopauză, cu osteopenie, având valori ale vitaminei D extrem de crescute/suficient de mari. În acest studiu cu o durată de 3 ani, tratamentul cu calcitriol 0,25 µg administrat de două ori pe zi a redus în mod semnificativ numărul de pacienți cu căderi (RR 0,54, IÎ de 95%: 0,31-0,94, p < 0,03) și a scăzut incidența căderilor comparativ cu placebo (0,27 față de 0,43, p = 0,0015). Solicitantul a susținut că administrarea de alfacalcidol 1 µg pe zi și calcitriol 0,25 µg de două ori pe zi este echivalentă terapeutic și, prin urmare, s-a considerat că rezultatele acestui studiu clinic randomizat pot fi extrapolate direct la alfacalcidol. CHMP a considerat că rezultatele obținute pentru calcitriol puteau fi utilizate ca date justificative, însă nu pentru a concluziona asupra rolului alfacalcidolului cu privire la frecvența căderilor, fără efectuarea unor studii de confirmare cu alfacalcidol.

Ringe et al. (2007) au prezentat un studiu randomizat, în care au fost comparate trei tratamente: „alfacalcidol în monoterapie”, „alfacalcidol + alendronat” și „alendronat + vitamina D + calciu”. În plus, în fiecare grup de tratament s-au adăugat 500 mg de calciu pe zi. Printre alți parametri, autorii au comparat frecvența căderilor dintre cele trei grupuri. După doi ani, asocierea „alendronat +

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.

alfacalcidol” a prezentat o superioritate semnificativă în reducerea căderilor în comparație cu „alendronat + vitamina D simplă + calciu” [Mann-Whitney (MW) = 0,5506; intervalul de încredere la limita inferioară (IÎ-LI) = 0,4937; p = 0,0407], însă nu a prezentat superioritate față de „alfacalcidol în monoterapie”. Alfacalcidolul administrat în monoterapie a fost ușor superior asocierii alendronat + vitamina D simplă + calciu, după doi ani (MW = 0,5422; IÎ-LI = 0,4838; p = 0,0785). Solicitantul a afirmat că din moment ce nu a fost observată nicio diferență semnificativă a numărului de căderi între grupurile tratate cu asocierea de „alendronat + alfacalcidol” și cu „alfacalcidol în monoterapie”, acest fapt subliniază eficacitatea alfacalcidolului în reducerea căderilor atunci când este administrat în monoterapie, precum și în asociere cu alendronat. Aceste rezultate sunt susținute de alte două studii publicate de Ringe și Schacht (2012, 2013).

În plus, rezultatele acestor studii, care demonstrează o reducere semnificativă a fracturilor nevertebrale datorate căderilor, au fost confirmate prin meta-analize independente (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Modele farmacocinetice populaționale și simularea la starea de echilibru

Solicitantul a analizat datele farmacocinetice ale alfacalcidolului și calcitriolului în doze independente, provenite din două studii de bioechivalență. Analiza a fost efectuată prin utilizarea modelului farmacocinetic populațional pentru a confirma interschimbabilitatea dintre alfacalcidol și calcitriol atunci când se administrează la doze ajustate adecvat. Analiza a demonstrat că nu există nicio diferență de expunere la calcitriol la starea de echilibru nici după administrarea alfacalcidolului, nici a calcitriolului, la doza adecvată și echivalentă. A fost demonstrat faptul că nivelurile efectelor sistemice sunt echivalente la starea de echilibru în condiții de administrare a dozelor ajustate și nu există nicio diferență semnificativă a valorilor estimate ale ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp), după șase luni, între alfacalcidol 1 μg o dată pe zi (QD) și calcitriol 0,25 μg de două ori pe zi (BID).

Meta-analiza studiilor clinice privind alfacalcidolul și calcitriolul la investigarea pacienților cu căderi

Solicitantul a efectuat o meta-analiză a celor mai relevante studii clinice (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ și Kaya, 2011¹¹), raportând numărul de pacienți cu căderi în urma terapiei fie cu alfacalcidol, fie cu calcitriol. Rezultatele au indicat un risc relativ care se menține constant în toate analizele, la aproximativ 0,65, sugerând o estimare corectă a efectului tratamentului în comparație cu placebo. Efectul tratamentului a fost întotdeauna semnificativ atunci când studiile principale raportate au fost analizate împreună. Prin urmare, efectul tratamentului urmărit într-o meta-analiză grupată rămâne semnificativ, indiferent de diferențele de concepție ale studiilor, chiar și în cazul studiilor în care „pacienții cu căderi” nu au reprezentat întotdeauna obiectivul final primar.

Concluzie

În urma analizării datelor prezentate de solicitant, CHMP a considerat că dovezile sunt suficiente pentru a concluziona că, în unele studii clinice, a fost demonstrat faptul că alfacalcidolul reduce riscul căderilor la vârstnici.

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.

CHMP a considerat că formularea referitoare la căderi nu trebuie să fie inclusă la punctul 4.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Cu toate acestea, CHMP a convenit ca informațiile respective să fie prezentate la punctul 5.1 din RCP: „În unele studii clinice, s-a demonstrat că alfacalcidolul reduce riscul căderilor la pacienții vârstnici”. Prospectul trebuie modificat în consecință.

Motivele avizului favorabil

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea procedurii de sesizare declanșate de Germania în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE. Spania a considerat că acordarea autorizației de introducere pe piață constituie un potențial risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a evaluat toate datele prezentate de solicitant în scopul de a susține rolul alfacalcidolului în reducerea frecvenței căderilor.
- Comitetul consideră că, pe baza rezultatelor disponibile din studiile clinice și din meta-analize, eficacitatea alfacalcidolului în asociere cu acidul alendronic a fost demonstrată adecvat. Cu toate acestea, Comitetul a considerat că formularea referitoare la reducerea frecvenței căderilor la pacienții vârstnici nu trebuie inclusă în indicație. CHMP a convenit ca informațiile respective să fie prezentate la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului și la punctul 1 din prospect.

CHMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în anexa III pentru Valebo și denumirile asociate (vezi anexa I).