

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Valebo og relaterede navne (se bilag I)

Baggrund

Valebo er en kombinationspakning bestående af tabletter med 70 mg natriumalendronat (alendronsyre) og bløde kapsler med 1 µg alfacalcidol. Alendronsyre er et biphosphonat med høj affinitet for hydroxyapatit i knoglevæv. Bisphosphonater har stærk farmakodynamisk virkning på aktiviteten af osteoklaster. Alfacalcidol er en vitamin D-analog, der virker som regulator af calcium- og fosfatstofskiftet. Det omdannes i leveren hurtigt til 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol). Begge aktive stoffer er godkendt enten som monoterapi eller som en del af en kombinationspakning. Alendronsyre er indiceret til behandling af postmenopausal osteoporose. Alfacalcidol er indiceret til forskellige sygdomme med forstyrrelser i calcium- eller fosfatstofskiftet.

Den ansøgte indikation for Valebo var *“behandling af postmenopausal osteoporose. Alendronsyre nedsætter risikoen for vertebral- og hoftefrakturer, og alfacalcidol er påvist at mindske forekomsten af fald væsentligt blandt ældre”*.

Under den decentrale procedure var de berørte medlemsstater af den opfattelse, at alfacalcidols rolle i reduktion af forekomsten af fald ikke er påvist. For at underbygge denne indikation bør ansøgningen være baseret på randomiserede kliniske dobbeltblindundersøgelser med parallelle grupper med placebokontrol eller aktivt sammenligningspræparat og med et tilstrækkeligt antal patienter.

Den decentrale procedure blev afsluttet på dag 210, hvor konklusionerne i referencemedlemsstatens vurderingsrapport fik tilslutning fra størstedelen af de berørte medlemsstater bortset fra Spanien, som rejste betænkelighed ved en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Der blev derfor foretaget en indbringelse for koordinationsgruppe vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker (CMD(h)). Den hovedbetænkelighed, der var rejst af Spanien, kunne ikke afklares ved indbringelsen for CMD(h), og sagen blev derfor indbragt for CHMP.

Vurdering

Til påvisning af alfacalcidols rolle i reduktion af forekomsten af fald henviste ansøgeren til publicerede kliniske undersøgelser, der støtter virkningen af alfacalcidol alene og i kombination med alendronsyre med hensyn til forbedring af fysiske præstationer, forekomsten af nonvertebrale frakturer og fald. Ansøgeren fremlagde også en populationsmodel og simulering af resultater til påvisning af, at der ved korrekt og ækvivalent dosering ikke er forskel mellem behandling med alfacalcidol og calcitriol. Ansøgeren udførte desuden en metaanalyse af undersøgelser, hvor der er anvendt alfacalcidol og calcitriol og foretaget registrering af personer, der falder.

Undersøgelser af fysiske præstationer og balanceevne

De åbne, prospektive multicenterundersøgelser (Schacht og Ringe, 2012¹, Schacht og Ringe, 2011²) viste, at behandling med alfacalcidol 1 µg medførte signifikante stigninger i fysiske præstationer og balanceevne hos ældre kvinder og mænd med og uden forhøjet risiko for fald såvel som med og uden vitamin D-insufficiens/mangel.

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.

Ansøgeren hævdede, at disse resultater af alfacalcidol-monoterapi desuden bekræftes af en undersøgelse efter markedsføring af kombinationspakningen med 70 mg alendronat pr. uge og 1 µg alfacalcidol dagligt (Tevabone). Bedre præstationer i funktionsprøver er forbundet med signifikant reduktion i antal patienter, der falder, og i risikoen for fald. Den positive virkning af alfacalcidol på fysiske præstationer bør derfor tages i betragtning ved vurderingen af resultaterne af anvendelse af alfacalcidol til reduktion af fald hos ældre og hos patienter med postmenopausal osteoporose.

Undersøgelser af reduktion af fald og reduktion af faldrelaterede nonvertebrale frakturer

Andre undersøgelser vedrørte specifikt virkningen og sikkerheden af alfacalcidol som monoterapi og kombinationsterapi til reduktion af fald hos ældre og patienter med postmenopausal osteoporose (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Disse undersøgelser godtgjorde virkningen af vitamin D-analogerne alfacalcidol og calcitriol på fald hos ældre mænd og kvinder og hos postmenopausale kvinder uden diagnosticeret vitamin D-mangel.

Dukas et al (2004) beskrev en randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindundersøgelse med "antal patienter, der falder" som primært endepunkt og et tilstrækkeligt antal patienter. Resultaterne gennem 36 uger viste, at behandling med alfacalcidol er forbundet med et ikke-signifikant lavere antal patienter, der falder, end behandling med placebo (OR (Odds ratio) 0,69, 95 % SI (sikkerhedsinterval): [0,41; 1,16]). En post hoc-analyse baseret på medianværdier af totalt calciumindtag viste statistisk signifikante forskelle: Hos personer behandlet med alfacalcidol var der signifikant reduktion i fald ved et totalt calciumindtag over 512 mg/d (som var det mediane calciumindtag i undersøgelsen) (OR 0,45; 95 % SI [0,21; 0,97], p=0,042), men ikke ved calciumindtag under 512 mg/d (OR 1,00, 95 % SI [0,47; 2,11], p=0,998).

Gallagher et al (2004) undersøgte virkningerne af calcitriol på fald i en randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindundersøgelse hos 489 postmenopausale kvinder med osteopeni og genoprettet/sufficient vitamin D-status. I denne undersøgelse, der strakte sig over 3 år, medførte behandling med calcitriol, 0,25 µg to gange dagligt, signifikant reduktion i antallet af patienter, der faldt (OR 0,54 (95 % SI [0,31; 0,94], p<0,03) og mindske forekomsten af fald i forhold til placebo (0,27 mod 0,43, p=0,0015). Ansøgeren hævdede, at alfacalcidol, 1 µg dagligt og calcitriol, 0,25 µg to gange dagligt er terapeutisk ækvivalente, og mente derfor, at resultaterne fra denne randomiserede kliniske undersøgelse direkte kan ekstrapoleres til alfacalcidol. CHMP var af den opfattelse, at resultaterne med calcitriol kunne anvendes som støttende data, men ikke til at drage konklusioner om alfacalcidols betydning for faldtendensen uden bekræftende undersøgelser med alfacalcidol.

Ringe et al (2007) beskrev en randomiseret undersøgelse af tre behandlinger: "alfacalcidol alene", "alfacalcidol + alendronat", og "alendronat + vitamin D + calcium". Desuden blev der givet tilskud af 500 mg calcium dagligt i hver arm. Blandt andre parametre sammenlignede forfatterne faldtendensen i de tre grupper. Kombinationen "alendronat + alfacalcidol" var efter to år signifikant overlegen hvad angår reduktion af fald i forhold til "alendronat + almindeligt vitamin D + calcium" (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; undergrænse af sikkerhedsintervallet = 0,4937; p=0,0407) men ikke overlegen i forhold til "alfacalcidol alene". Alfacalcidol alene var efter to år let overlegent i forhold til alendronat + almindeligt vitamin D + calcium (MW = 0,5422; undergrænse af sikkerhedsinterval = 0,4838; p = 0,0785). Ansøgeren hævdede, at den manglende signifikante forskel i antal fald mellem grupperne ved behandling med kombinationen af "alendronat + alfacalcidol" og "alfacalcidol alene" understreger

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.

virksomheden af alfacalcidol til reduktion af fald både som monoterapi og i kombination med alendronat. Disse resultater støttes af to andre undersøgelser, der blev offentliggjort af Ringe og Schacht (2012, 2013).

Resultaterne af disse undersøgelser, der viser signifikant reduktion faldrelaterede nonvertebrale frakturer, bekræftes desuden af uafhængige metaanalyser (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Populationsfarmakokinetisk model og simulering ved steady state

Ansøgeren har analyseret farmakokinetiske data for alfacalcidol og calcitriol indgivet hver for sig fra to bioækvivalensundersøgelser. Analysen blev foretaget med en populationsfarmakokinetisk model for at bekræfte, at alfacalcidol og calcitriol kan erstatte hinanden ved administration i korrekt skalerede doser. Analysen viste, at der ved steady state ikke er forskel i eksponeringen for calcitriol efter indgift af henholdsvis alfacalcidol og calcitriol i korrekt og ækvivalent dosering. Den systemiske koncentration ved steady state er påvist at være ækvivalent under skaleret dosering, og der er ingen signifikant forskel i de forventede AUC-værdier (Area Under the Curve) efter 6 måneder mellem alfacalcidol 1 µg én gang dagligt og calcitriol 0,25 µg to gange dagligt.

Metaanalyse af undersøgelser med alfacalcidol og calcitriol med registrering af patienter, der falder

Ansøgeren foretog en metaanalyse af de mest relevante kliniske undersøgelser (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ og Kaya, 2011¹¹), hvor der blev foretaget registrering af antal patienter, der falder efter behandling med enten alfacalcidol eller calcitriol. Resultaterne viste samstemmende et odds ratio på omkring 0,65 i alle analyser, som tyder på en pålideligt estimeret behandlingseffekt i forhold til placebo. Behandlingseffekten var altid signifikant, når større beskrevne undersøgelser blev analyseret samlet. Selv i undersøgelser, hvor antal patienter, der falder, ikke altid var det primære endepunkt, er behandlingseffekten ved grupperet metaanalyse fortsat signifikant uanset forskelle i undersøgelsesdesign.

Konklusion

Efter gennemgang af de af ansøgeren forelagte data fandt CHMP, at der var tilstrækkelig evidens til at konkludere, at det i nogle kliniske undersøgelser er påvist, at alfacalcidol nedsætter risikoen for fald blandt ældre.

CHMP fandt, at udtalelsen om fald ikke burde indgå i afsnit 4.1 af produktresuméet. CHMP tilsluttede sig imidlertid, at oplysningerne gives i produktresuméets afsnit 5.1: "*Det er i nogle kliniske undersøgelser påvist, at alfacalcidol nedsætter risikoen for fald hos ældre*". Indlægssedlen bør ændres tilsvarende.

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.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Tyskland i medfør af artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, Spanien fandt, at udstedelsen af markedsføringstilladelsen udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- udvalget gennemgik alle de af ansøgeren forelagte data til dokumentation af alfacalcidols rolle i reduktion af faldtendens,
- udvalget finder, at virkningen af alfacalcidol i kombination med alendronsyre er tilstrækkeligt godtgjort på grundlag af de foreliggende resultater af kliniske undersøgelser og metaanalyser. Udvalget fandt imidlertid, at erklæringen om reduktion af faldtendens hos ældre ikke burde indgå i indikationen, men tilsluttede sig, at disse oplysninger gives i afsnit 5.1 af produktresuméet og afsnit 1 af indlægssedlen,

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet ved koordinationsgruppens procedure med ændringen, som anført i bilag III for Valebo og relaterede navne (se bilag I).