

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Valebo et noms associés (voir Annexe I)

Contexte

Valebo est une combinaison de comprimés contenant 70 mg d'alendronate de sodium (acide alendronique) et de gélules molles contenant 1 µg d'alfacalcidol. L'acide alendronique est un bisphosphonate ayant une grande affinité avec l'hydroxyapatite osseuse. Les bisphosphonates ont une forte action pharmacodynamique sur l'activité ostéoclastique. L'alfacalcidol est un analogue de la vitamine D qui agit comme régulateur du métabolisme phosphocalcique. Il est rapidement converti dans le foie en 1,25-dihydroxyvitamine D, appelée calcitriol. Ces deux principes actifs sont actuellement autorisés en monothérapie ou bien en association (combinaison de médicaments). L'acide alendronique est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM). L'alfacalcidol est indiqué en cas d'affections diverses où un trouble du métabolisme du calcium ou du phosphore est observé.

L'indication proposée par le demandeur pour Valebo était le *«traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'acide alendronique réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche, alors qu'une réduction significative du taux de chutes a été démontrée pour l'alfacalcidol chez les personnes âgées»*.

Au cours de la procédure décentralisée, les États membres concernés (EMC) ont exprimé l'avis que le rôle de l'alfacalcidol dans la réduction du taux de chutes n'a pas été démontré. Pour justifier l'inclusion de cette indication, la demande doit être basée sur des essais en groupes parallèles, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo ou comparateur avec un nombre adéquat de patients.

La procédure décentralisée a été clôturée au jour 210, la majorité des EMC approuvant les conclusions de l'État membre de référence, à l'exception de l'Espagne qui a exprimé des inquiétudes quant à un risque potentiel grave pour la santé publique. Une saisine a donc été formée auprès du CMD(h). La principale inquiétude soulevée par l'Espagne n'a pu être levée durant la procédure du CMD(h) et la question a dès lors été transmise au CHMP.

Évaluation

Afin de démontrer le rôle de l'alfacalcidol dans la réduction des chutes, le demandeur a mentionné les études cliniques publiées qui soutiennent l'effet de l'alfacalcidol seul et combiné avec l'acide alendronique sur l'amélioration de la performance physique, l'incidence des fractures non vertébrales et les chutes. Le demandeur a également fourni une modélisation de population et une simulation de résultats pour démontrer qu'il n'existe aucune différence entre les traitements par l'alfacalcidol et le calcitriol à une dose appropriée et équivalente. Le demandeur a ensuite effectué une méta-analyse des essais sur l'alfacalcidol et le calcitriol examinant les chuteurs.

Études sur la performance physique et l'équilibre

Les études ouvertes, multicentriques, prospectives (Schacht et Ringe, 2012¹, Schacht et Ringe, 2011²) ont démontré que le traitement par l'alfacalcidol 1 µg a conduit à des améliorations significatives de la

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.

performance physique et de l'équilibre chez les femmes âgées et chez les hommes présentant ou non un risque accru de chutes et présentant ou non une insuffisance/déficience en vitamine D.

En outre, le demandeur a affirmé que ces résultats sur la monothérapie par alfacalcidol ont été confirmés dans un essai post-approbation de la combinaison d'alendronate 70 mg une fois par semaine et d'alfacalcidol 1 µg une fois par jour (Tevabone). Une meilleure performance des tests fonctionnels est associée à une diminution importante du nombre de chuteurs et du risque de chutes. Par conséquent, les effets positifs du traitement par l'alfacalcidol sur la performance physique doivent être pris en compte dans l'évaluation des résultats de l'alfacalcidol dans la réduction des chutes chez les personnes âgées et les patients atteints d'OPM.

Études sur la réduction des chutes et des fractures non vertébrales liées à une chute

D'autres études ont été effectuées afin d'examiner en particulier l'efficacité et la sécurité de l'alfacalcidol en monothérapie et en thérapie combinée sur la réduction des chutes chez les personnes âgées et les patients atteints d'OPM (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Ces études ont démontré l'efficacité des analogues de la vitamine D, l'alfacalcidol et le calcitriol, sur les chutes chez les hommes et les femmes âgées et chez les femmes post-ménopausées non atteintes d'insuffisance en vitamine D.

Dukas et al (2004) ont présenté un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo avec, comme critère principal d'évaluation le «nombre de chuteurs», et un nombre adéquat de patients. Les résultats sur 36 semaines ont montré que le traitement par l'alfacalcidol était associé à un nombre non significatif de chuteurs inférieur au placebo [RC (rapport de cotes): 0,69, IC à 95 % (intervalles de confiance): 0,41-1,16]. Une analyse post hoc selon les médianes de l'apport en calcium total a détecté des différences statistiquement significatives. Une réduction significative des chutes chez les sujets traités par l'alfacalcidol avec un apport en calcium total de plus de 512 mg/jour (apport médian en calcium dans l'étude) (RC: 0,45; IC à 95 %: 0,21-0,97, p = 0,042) a été observée mais pas chez les sujets ayant un apport en calcium inférieur à 512 mg/jour (RC: 1,00, IC à 95 %: 0,47-2,11, p = 0,998).

Gallagher et al (2004) ont examiné les effets du calcitriol sur les chutes dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 489 femmes post-ménopausées atteintes d'ostéopénie, non carencées en vitamine D. Un traitement par le calcitriol 0,25 µg deux fois par jour réduit significativement le nombre de chuteurs (RC: 0,54, IC à 95 %: 0,31-0,94, p < 0,03) et diminue l'incidence de chutes par comparaison avec le placebo (0,27 contre 0,43, p = 0,0015) dans cet essai sur 3 ans. Le demandeur a affirmé que l'alfacalcidol 1 µg une fois par jour et le calcitriol 0,25 µg deux fois par jour sont équivalents sur le plan thérapeutique. Il a par conséquent considéré que les résultats de cet essai clinique randomisé peuvent être directement extrapolés à l'alfacalcidol. Le CHMP a estimé que les résultats obtenus avec le calcitriol pouvaient être utilisés comme données justificatives mais pas pour conclure sur le rôle de l'alfacalcidol dans le taux de chutes sans études de confirmation sur l'alfacalcidol.

Ringe et al (2007) ont présenté un essai randomisé, dans lequel trois traitements ont été comparés: «alfacalcidol seul», «alfacalcidol + alendronate» et «alendronate + vitamine D + calcium». En complément, 500 mg de calcium ont été ajoutés une fois par jour dans chaque groupe. Entre autres paramètres, les auteurs ont comparé le taux de chutes entre les trois groupes. La combinaison

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.

«alendronate + alfacalcidol» a montré une réduction des chutes nettement supérieure par comparaison avec «alendronate + vitamine D pure + calcium» après deux ans (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; limite inférieure de l'intervalle de confiance (LIIC) = 0,4937; p = 0,0407) mais pas supérieure à «alfacalcidol seul». «alfacalcidol seul» a montré une réduction des chutes légèrement supérieure à «alendronate + vitamine D pure + calcium» après deux ans (MW = 0,5422; LIIC = 0,4838; p = 0,0785). Le demandeur a affirmé que, puisqu'aucune différence significative du nombre de chutes n'a été observée entre les groupes traités par la combinaison «alendronate + alfacalcidol» et les groupes traités par «alfacalcidol seul», cela souligne l'efficacité de l'alfacalcidol, aussi bien en monothérapie que combiné avec l'alendronate, en matière de réduction des chutes. Ces résultats sont étayés par deux autres études publiées par Ringe et Schacht (2012, 2013).

En outre, les résultats de ces études, qui montrent une nette réduction des fractures non vertébrales liées à une chute, ont été confirmés par des méta-analyses indépendantes (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Modélisation pharmacocinétique de population et simulation à l'état stable

Le demandeur a analysé les données pharmacocinétiques de l'alfacalcidol et du calcitriol dosés indépendamment, provenant de deux études de bioéquivalence. L'analyse a été effectuée en utilisant une modélisation de pharmacocinétique de population pour confirmer l'interchangeabilité de l'alfacalcidol et du calcitriol lorsqu'administré à des doses correctement espacées. L'analyse a démontré qu'il n'existe aucune différence d'exposition au calcitriol à l'état stable après administration d'alfacalcidol ou de calcitriol à une dose appropriée et équivalente. Les niveaux systémiques s'avèrent être équivalents à l'état stable à des doses espacées et il n'existe aucune différence significative des ASC (aire sous la courbe) à six mois entre alfacalcidol 1 µg une fois par jour et calcitriol 0,25 µg deux fois par jour.

Méta-analyse des essais sur l'alfacalcidol et le calcitriol examinant les chutes

Le demandeur a effectué une méta-analyse des études cliniques les plus pertinentes (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ et Kaya, 2011¹¹) rapportant le nombre de chuteurs à la suite d'une thérapie par l'alfacalcidol ou le calcitriol. Les résultats ont montré un rapport de cotes cohérent d'environ 0,65 dans toutes les analyses, suggérant une estimation fiable de l'effet du traitement par comparaison avec le placebo. L'effet du traitement s'est avéré toujours significatif lorsque les principaux essais indiqués ont été analysés ensemble. Ainsi, l'effet du traitement dans une méta-analyse groupée, même avec des essais où les «chuteurs» n'étaient pas toujours le critère principal d'évaluation, demeure significatif indépendamment des différences de conception des études.

Conclusion

Après examen des données soumises par le demandeur, le CHMP a estimé que les preuves recueillies sont suffisantes pour conclure que, dans certaines études cliniques, il a été démontré que l'alfacalcidol réduit le risque de chutes chez les personnes âgées.

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.

Le CHMP a considéré que la révélation sur les chutes ne doit pas être incluse dans la rubrique 4.1 du RCP. Cependant, le CHMP a accepté de fournir les informations respectives dans la rubrique 5.1 du RCP «*Dans certaines études cliniques, il a été démontré que l'alfacalcidol réduit le risque de chutes chez les personnes âgées*». Il convient de modifier la notice en conséquence.

Motifs de l'avis positif

Considérant que:

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par l'Allemagne au titre de l'article 29, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE; l'Espagne a estimé que l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché constitue un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a examiné toutes les données soumises par le demandeur afin de soutenir le rôle de l'alfacalcidol dans la réduction du taux de chutes;
- le comité est d'avis que, sur la base des résultats disponibles des essais cliniques et des méta-analyses, l'efficacité de l'alfacalcidol combiné avec l'acide alendronique a été démontré de manière adéquate. Le comité a toutefois estimé que la révélation sur la réduction du taux de chutes chez les personnes âgées ne doit pas être incluse dans l'indication; Le CHMP a accepté de fournir les informations respectives dans la rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit et dans la rubrique 1 de la notice.

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, avec la modification, comme mentionné dans l'annexe III pour Valebo et noms associés (voir Annexe I).