

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Valebo en verwante namen (zie bijlage I)

Achtergrondinformatie

Valebo is een combinatieverpakking die bestaat uit tabletten die 70 mg alendronaatnatrium (alendroninezuur) bevatten en zachte capsules die 1 µg alfacalcidol bevatten. Alendroninezuur is een bisfosfonaat met een hoge affiniteit voor hydroxylapatiet van het bot. Bisfosfonaten hebben een sterk effect op de osteoclastische activiteit. Alfacalcidol is een vitamine D-analoog dat als regelaar van het calcium- en fosfaatmetabolisme fungeert. Alfacalcidol wordt in de lever snel omgezet in 1,25 dihydroxyvitamine D, het zogeheten calcitriol. Beide werkzame stoffen zijn momenteel goedgekeurd als monotherapie of samen (combinatieverpakking). Alendroninezuur is geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose (PMO). Alfacalcidol is geïndiceerd voor verschillende aandoeningen waarbij sprake is van een verstoring van het calcium- of fosformetabolisme.

De door de aanvrager voorgestelde indicatie voor Valebo was de *“Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur verlaagt het risico op wervel- en heupfracturen, terwijl voor alfacalcidol bij ouderen een significante verlaging van de valfrequentie is aangetoond”*.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure waren betrokken lidstaten van oordeel dat de rol van alfacalcidol bij de verlaging van de valfrequentie niet is aangetoond. Om het opnemen van deze indicatie te ondersteunen dient de aanvraag te zijn gebaseerd op gerandomiseerde, dubbelblinde, met een placebo of vergelijkingsmiddel gecontroleerde klinische proeven met parallelle groepen onder een toereikend aantal patiënten.

De gedecentraliseerde procedure werd afgesloten op dag 210, waarbij het merendeel van de betrokken lidstaten het eens was met de conclusies van de rapporterende lidstaat, behalve Spanje dat wees op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid. Er werd derhalve een verwijzing in gang gezet bij de CMD(h). De belangrijke bedenking van Spanje kon niet worden weggenomen tijdens de CMD(h)-verwijzing en de kwestie werd derhalve verwezen naar het CHMP.

Beoordeling

Om de rol van alfacalcidol bij de vermindering van valincidenten aan te tonen, verwees de aanvrager naar gepubliceerde klinische onderzoeken die het effect ondersteunen van alfacalcidol alleen en in combinatie met alendroninezuur op de verbetering van de fysieke prestaties, op de incidentie van niet-vertebrale fracturen en op valincidenten. De aanvrager overlegde tevens populatiemodellering en simulatie van resultaten om aan te tonen dat er geen verschil bestaat tussen behandeling met alfacalcidol en behandeling met calcitriol bij passende en equivalente dosering. De aanvrager voerde verder een meta-analyse uit van proeven met alfacalcidol en calcitriol waarbij vellers waren onderzocht.

Onderzoeken naar lichamelijke prestaties en evenwicht

De open, multicentrische, prospectieve onderzoeken (Schacht en Ringe, 2012¹; Schacht en Ringe, 2011²) toonden aan dat behandeling met alfacalcidol 1 µg resulteerde in significante toenames van

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.

lichamelijke prestaties en evenwicht bij oudere vrouwen en mannen met en zonder verhoogd risico op valincidenten alsmede met en zonder vitamine D-insufficiëntie/-deficiëntie.

Verder stelde de aanvrager dat deze resultaten met betrekking tot alfacalcidol als monotherapie zijn bevestigd in een na goedkeuring uitgevoerde proef met de combinatieverpakking van 70 mg alendronaat wekelijks en 1 µg alfacalcidol eenmaal daags (Tevabone). Hogere prestaties bij functietests zijn geassocieerd met een significant lager aantal valls en risico op valincidenten. Daarom dienen de positieve effecten van behandeling met alfacalcidol op de fysieke prestaties te worden meegenomen bij het beoordelen van de resultaten van alfacalcidol bij de verlaging van het aantal valincidenten bij ouderen en bij patiënten met PMO.

Onderzoeken naar vermindering van valincidenten en valgerelateerde niet-vertebrale fracturen

Er waren andere onderzoeken uitgevoerd om specifiek de werkzaamheid en veiligheid van alfacalcidol bij monotherapie en combinatietherapie te onderzoeken met betrekking tot de vermindering van valincidenten bij ouderen en patiënten met PMO (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Deze onderzoeken toonden de werkzaamheid aan van de vitamine D-analogen alfacalcidol en calcitriol met betrekking tot valincidenten bij oudere mannen en vrouwen en bij postmenopauzale vrouwen zonder vastgestelde vitamine D-insufficiëntie.

Dukas *et al.* (2004) presenteerden een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde proef met 'aantal valls' als primair eindpunt waaraan was deelgenomen door een toereikend aantal patiënten. De resultaten over 36 weken lieten zien dat behandeling met alfacalcidol gepaard ging met niet-significant minder valls dan placebo (OR (oddsratio) 0,69, 95% BI (betrouwbaarheidsinterval): 0,41-1,16). Bij een post-hocanalyse via medianen van totale calciuminname werden statistisch significante verschillen vastgesteld. Er werd een significante valvermindering bij met alfacalcidol behandelde proefpersonen met een totale calciuminname van meer dan 512 mg/d (mediane Ca-inname bij het onderzoek) (OR 0,45; 95% BI 0,21-0,97, p=0,042) waargenomen, maar niet bij degenen met minder Ca-inname dan 512 mg/d (OR 1,00, 95% BI 0,47-2,11, p=0,998).

Gallagher *et al.* (2004) onderzochten de effecten van calcitriol op valincidenten in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 489 postmenopauzale vrouwen met vitamine D-repletie/voldoende vitamine D die osteopenie hadden. Behandeling met calcitriol 0,25 µg tweemaal daags zorgde voor een significante vermindering van het aantal valls (OR 0,54 (95% BI 0,31-0,94, p<0,03) en verlaagde de incidentie van vallen in vergelijking met placebo (0,27 versus 0,43, p=0,0015) bij deze drie jaar durende proef. De aanvrager stelde dat alfacalcidol 1 µg eenmaal daags en calcitriol 0,25 µg tweemaal daags therapeutisch equivalent zijn. Daarom was deze van mening dat de resultaten van deze gerandomiseerde klinische proef rechtstreeks kunnen worden geëxtrapoleerd naar alfacalcidol. Het CHMP was van mening dat resultaten met calcitriol als ondersteunende gegevens zouden kunnen worden gebruikt, maar niet om conclusies te trekken over de rol van alfacalcidol bij de valfrequentie zonder bevestigende onderzoeken met alfacalcidol.

Ringe *et al.* (2007) presenteerden een gerandomiseerde proef, waarbij drie behandelingen werden vergeleken: 'alfacalcidol alleen', 'alfacalcidol + alendronaat' en 'alendronaat + vitamine D + calcium'. Daarnaast werd aan elke arm 500 mg calcium eenmaal daags toegevoegd. Naast andere parameters vergeleken de auteurs de valfrequentie tussen de drie groepen. De combinatie 'alendronaat + alfacalcidol' vertoonde na twee jaar een significante superioriteit bij het verminderen van valincidenten

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.

in vergelijking met 'alendronaat + gewone vitamine D + calcium' (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; ondergrens van betrouwbaarheidsinterval (Confidence interval Lower bound/CI-LB) = 0,4937; $p=0,0407$), maar geen superioriteit ten opzichte van 'alfacalcidol alleen'. Alfacalcidol alleen was na twee jaar licht superieur aan alendronaat + gewone vitamine D + calcium (MW = 0,5422; CI-LB = 0,4838; $p = 0,0785$). De aanvrager stelde dat omdat er geen significant verschil in aantallen valincidenten werd vastgesteld tussen de groep die met de combinatie van 'alendronaat + alfacalcidol' en de groep die met 'alfacalcidol alleen' werd behandeld, hierdoor de werkzaamheid van alfacalcidol als monotherapie en in combinatie met alendronaat bij het verminderen van valincidenten werd onderstreept. Deze resultaten worden ondersteund door twee andere onderzoeken die zijn gepubliceerd door Ringe en Schacht (2012, 2013).

Daarnaast zijn de resultaten van deze onderzoeken, die een significante afname van valgerelateerde niet-vertebrale fracturen lieten zien, bevestigd door onafhankelijke meta-analyses (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Populatie-farmacokinetische modellering en simulatie in steady state

De aanvrager heeft farmacokinetische gegevens geanalyseerd van twee bio-equivalentieonderzoeken waarbij alfacalcidol en calcitriol apart werden gedoseerd. De analyse werd gedaan met behulp van populatie-farmacokinetische modellering om de uitwisselbaarheid van alfacalcidol en calcitriol te bevestigen wanneer deze in passend geschaalde doses worden toegediend. De analyse heeft aangetoond dat er in *steady state* geen verschil in calcitriolblootstelling bestaat na toediening van ofwel alfacalcidol ofwel calcitriol bij passende en equivalente dosering. Systemische concentraties blijken in *steady state* bij geschaalde dosering equivalent te zijn en er is geen significant verschil in voorspelde AUC (oppervlakte onder de curve) na zes maanden tussen alfacalcidol 1 µg eenmaal daags (QD) en calcitriol 0,25 µg tweemaal daags (BID).

Meta-analyse van proeven met alfacalcidol en calcitriol waarbij vellers waren onderzocht

De aanvrager voerde een meta-analyse uit van de meest relevante klinische onderzoeken (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ en Kaya, 2011¹¹) waarbij het aantal vellers werd gemeld na therapie met alfacalcidol of calcitriol. Uit de resultaten bleek bij alle analyses een consistente oddsratio van rond de 0,65, wat duidt op een betrouwbaar geschat behandel-effect in vergelijking met placebo. Het behandel-effect was altijd significant wanneer belangrijke gerapporteerde proeven samen werden geanalyseerd. Daarom blijft het behandel-effect in een gegroepeerde meta-analyse (zelfs bij proeven waarbij 'vellers' niet altijd het primaire eindpunt was) significant, onafhankelijk van verschillen in onderzoeksoptzet.

Conclusie

Na beoordeling van de door de aanvrager ingediende gegevens, was het CHMP van oordeel dat er voldoende bewijs is om te concluderen dat bij sommige klinische onderzoeken is gebleken dat alfacalcidol het risico op valincidenten bij ouderen vermindert.

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.

Het CHMP was van oordeel dat de verklaring met betrekking tot valincidenten niet in rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken dient te worden opgenomen. Het CHMP stemde echter in met het verstrekken van de betreffende informatie ("*Bij sommige klinische onderzoeken is gebleken dat alfacalcidol het risico op valincidenten bij ouderen vermindert*") in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken. De bijsluiter dient dienovereenkomstig te worden gewijzigd.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, die door Duitsland in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen; Spanje van oordeel was dat het verlenen van de handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- het CHMP alle gegevens heeft beoordeeld die door de aanvrager zijn overgelegd om de rol van alfacalcidol bij de vermindering van de valfrequentie te ondersteunen;
- het CHMP van mening is dat, op basis van de beschikbare resultaten van klinische proeven en meta-analyses, de werkzaamheid van alfacalcidol in combinatie met alendroninezuur afdoende is aangetoond; het CHMP echter van mening was dat de verklaring met betrekking tot de vermindering van de valfrequentie bij ouderen niet in de indicatie dient te worden opgenomen; het CHMP heeft ingestemd met het verstrekken van de betreffende informatie in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken en rubriek 1 van de bijsluiter;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep met de wijziging als vermeld in bijlage III voor Valebo en verwante namen (zie bijlage I).