

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Valebo och associerade namn (se bilaga I)

Bakgrund

Valebo är en kombinationsförpackning av tabletter med 70 mg natriumalendronat (alendronsyra) och mjuka kapslar med 1 µg alfakalcidol. Alendronsyra är en bisfosfonat som har hög affinitet för hydroxylapatiten i skelettvävnad. Bisfosfonater utövar en kraftig farmakodynamisk effekt på osteoklastaktiviteten. Alfakalcidol är en D-vitaminanalog som verkar som en regulator av kalcium- och fosfatmetabolismen. Den omvandlas snabbt i levern till 1,25-dihydroxyvitamin D, så kallat kalcitriol. De båda aktiva substanserna är för närvarande godkända antingen som monoterapi eller tillsammans (kombinationsförpackning). Alendronsyra är indicerat för behandling av postmenopausal osteoporos. Alfakalcidol är indicerat för olika tillstånd där det finns en störning i kalcium- eller fosformetabolismen.

Sökandens föreslagna indikation för Valebo var *"Behandling av postmenopausal osteoporos. Alendronsyra reducerar risken för ryggkots- och höftfrakturer, medan en signifikant reduktion av fallfrekvensen har påvisats för alfakalcidol hos äldre personer"*.

Under det decentraliserade förfarandet menade de berörda medlemsstaterna att alfakalcidols roll vid reduktionen av fallfrekvensen inte har påvisats. För att denna indikation ska kunna ingå bör ansökan baseras på randomiserade, dubbelblinda, placebo- eller komparator-kontrollerade kliniska prövningar i parallellgrupper med ett tillräckligt antal patienter.

Det decentraliserade förfarandet avslutades dag 210, då de flesta berörda medlemsstater godkände slutsatserna i referensmedlemsstatens bedömningsrapport, förutom Spanien som varnade för en potentiell allvarlig folkhälsorisk. En hänskjutning inleddes därför vid CMD(h). Den huvudsakliga invändningen från Spanien kunde inte lösas under CMD(h):s hänskjutning och ärendet hänsköts därför till CHMP.

Utvärdering

För att påvisa rollen av alfakalcidol i reduktionen av fall hänvisade sökanden till publicerade kliniska studier som stödjer effekten av alfakalcidol ensamt och i kombination med alendronsyra på förbättringen av fysiska prestationer, på incidensen av icke-ryggkotfrakturer och på fall. Sökanden lämnade även in en populationsmodell och simulering av resultat för att visa att det inte finns någon skillnad mellan behandlingar med alfakalcidol och kalcitriol vid lämplig och likartad dosering. Sökanden utförde vidare en metaanalys av prövningar med alfakalcidol och kalcitriol som undersökte personer i fallolyckor.

Studier av fysiska prestationer och balans

De öppna, prospektiva multicenterstudierna (Schacht och Ringe, 2012¹, Schacht och Ringe, 2011²) visade att behandling med alfakalcidol 1 µg ledde till signifikanta förbättringar av fysiska prestationer och balans hos äldre kvinnor och män med och utan en ökad risk för fall liksom med och utan D-vitamin-insufficiens/-brist.

Dessutom hävdade sökanden att dessa resultat av monoterapi med alfakalcidol har bekräftats i en prövning efter godkännandet av kombinationsförpackningen på 70 mg alendronat varje vecka och 1 µg

¹ Schacht E, Ringe JD. Alfakalcidol 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 alfakalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung* 2011; 61(1): 40-54.

alfakalcidol dagligen (Tevabone). Högre prestationer i funktionstester förknippas med ett signifikant lägre antal personer i fallolyckor och risk för fall, varför de positiva effekterna av behandling med alfavalcidol på fysiska prestationer bör beaktas för bedömningen av resultaten av alfavalcidol på reduceringen av fall hos äldre och hos patienter med postmenopausal osteoporos.

Studier av reducering av fall och fallrelaterade icke-ryggkotfrakturer

Andra studier hade utförts för att särskilt undersöka alfavalcidols effekt och säkerhet i monoterapi och i kombinationsterapi på reduceringen av fall hos äldre och patienter med postmenopausal osteoporos (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). I dessa studier påvisades D-vitaminanalogerna alfavalcidol och kalcitriol effekt på fall hos äldre män och kvinnor och hos postmenopausala kvinnor utan fastställd D-vitaminbrist.

Dukas et al (2004) lade fram en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning med "antalet personer i fallolyckor" som primärt effektmått och ett tillräckligt antal patienter. Resultaten över 36 veckor visade att behandling med alfavalcidol förknippades med färre icke-signifikanta personer i fallolyckor än placebo (chansförhållande 0,69, 95-procentigt konfidensintervall: 0,41-1,16). Vid en post-hoc-analys genom medianer av totalt kalciumintag upptäcktes statistiskt signifikanta skillnader. Signifikant fallreducering sågs hos alfavalcidol-behandlade patienter med ett totalt kalciumintag på över 512 mg/d (median Ca-intag i studien) (chansförhållande 0,45; 95-procentigt konfidensintervall 0,21-0,97, p=0,042), men inte hos personer med ett lägre Ca-intag än 512 mg/d (chansförhållande 1,00, 95-procentigt konfidensintervall 0,47-2,11, p=0,998).

Gallagher et al (2004) undersökte effekterna av kalcitriol på fall i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 489 postmenopausala kvinnor med eller utan D-vitaminbrist som hade osteopeni. Vid behandling med kalcitriol 0,25 µg två gånger dagligen reducerades antalet personer i fallolyckor signifikant (chansförhållande 0,54 (95-procentigt konfidensintervall 0,31-0,94, p<0,03) och minskade fallincidensen jämfört med placebo (0,27 mot 0,43, p=0,0015) i denna 3-årsprövning. Sökanden hävdade att alfavalcidol 1 µg dagligen och kalcitriol 0,25 µg två gånger per dag är terapeutiskt likvärdiga och fann därför att resultaten av denna randomiserade kliniska prövning kan extrapoleras direkt till alfavalcidol. CHMP ansåg att resultaten med kalcitriol kan användas som understödjande data men inte för att dra en slutsats om alfavalcidols roll i fallfrekvens utan bekräftande studier med alfavalcidol.

Ringe et al (2007) presenterade en randomiserad prövning där följande tre behandlingar jämfördes: "alfavalcidol ensamt", "alfavalcidol + alendronat" och "alendronat + D-vitamin + kalcium". Dessutom gjordes ett tillägg av 500 mg kalcium dagligen i varje behandlingsarm. Bland författarnas övriga parametrar jämfördes fallfrekvensen mellan de tre grupperna. Kombinationen "alendronat + alfavalcidol" uppvisade signifikant överlägsenhet vad gäller reducering av fall jämfört med "alendronat + bara D-vitamin + kalcium" efter två år (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; konfidensintervall, lägre koncentration (CI-LB) = 0,4937; p=0,0407) men inte överlägsenhet över "alfavalcidol ensamt". Alfavalcidol ensamt var något överlägset över alendronat + bara D-vitamin + kalcium efter två år (MW = 0,5422; CI-LB = 0,4838; p = 0,0785). Sökanden hävdade att eftersom ingen signifikant skillnad i antalet fall sågs mellan grupperna som behandlades med kombinationen "alendronat + alfavalcidol" och "alfavalcidol ensamt", visar detta på alfavalcidols effekt som monoterapi liksom i kombination med

³ Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalman B, Stähelin HB. Alfavalcidol 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 Alfavalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfavalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). Rheumatol Int 2007;27(5):425-34.

alendronat för reduceringen av fall. Dessa resultat stöds av två andra studier som publicerats av Ringe och Schacht (2012, 2013).

Resultaten av dessa studier, som visade en signifikant reduktion av fallrelaterade icke-ryggkotfrakturer, har dessutom bekräftats av oberoende metaanalyser (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Farmakokinetisk populationsmodell och simulering vid steady state

Sökanden har analyserat farmakokinetiska data för alfakalcidol och kalcitriol i oberoende doser från två bioekvivalensstudier. Analysen utfördes med hjälp av en farmakokinetisk populationsmodell för att bekräfta utbytbarheten av alfakalcidol och kalcitriol när de administreras vid lämpligt avvägda doser. Analysen har visat att det inte finns någon skillnad i kalcitriolexponering vid steady state efter administrering av antingen alfakalcidol eller kalcitriol vid lämplig och likvärdig dosering. Systemiska halter visar sig vara likvärdiga vid steady state under avvägd dosering och det finns ingen signifikant skillnad i beräknad AUC (Area Under the Curve) vid sex månader mellan alfakalcidol 1 µg en gång per dag och kalcitriol 0,25 µg två gånger dagligen.

Metaanalys av prövningar med alfakalcidol och kalcitriol som undersökte personer i fallolyckor

Sökanden utförde en metaanalys av de mest relevanta kliniska studierna (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ och Kaya, 2011¹¹) där antalet personer i fallolyckor rapporteras efter antingen behandling med alfakalcidol eller kalcitriol. Resultaten visade ett konsekvent chansförhållande på cirka 0,65 i samtliga analyser, vilket tyder på en tillförlitlig uppskattning av behandlingseffekten jämfört med placebo. Behandlingseffekten var alltid signifikant när större rapporterade prövningar analyserades tillsammans. Därför förblir behandlingseffekten i en grupperad metaanalys signifikant, också vid prövningar där "personer i fallolyckor" inte alltid var det primära effektmåttet, oavsett skillnader i studieutformning.

Slutsatser

Efter att ha bedömt uppgifterna från sökanden fann CHMP att det finns tillräckliga belegg för att dra slutsatsen att alfakalcidol i vissa kliniska studier visat sig reducera fallrisken hos äldre personer. CHMP ansåg att yttrandet om fall inte bör ingå i avsnitt 4.1 i produktresumén. Däremot enades CHMP om att denna information kan tillhandahållas i avsnitt 5.1 i produktresumén "*I vissa kliniska studier har alfakalcidol visat sig reducera fallrisken hos äldre personer*". Bipacksedeln bör ändras i enlighet med detta.

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 alfakalcidol 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. Alfakalcidol 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 Alfakalcidol on falls and balance in elderly people with Vitamin D deficiency. Turk J Phys Med Rehab 2011;57:89-93.

Skäl till positivt yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Tyskland enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Spanien fann att beviljandet av godkännandet för försäljning utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén granskade samtliga data som inlämnats av sökanden som stöd för alfakalcidols roll i reduceringen av fallfrekvensen.
- Baserat på tillgängliga resultat av kliniska prövningar och metaanalyser anser kommittén att effekten av alfakalcidol i kombination med alendronsyra har blivit adekvat påvisad. Emellertid fann kommittén att yttrandet om reducering av fallfrekvensen hos äldre personer inte bör ingå i indikationen. CHMP enades om att denna information kan tillhandahållas i avsnitt 5.1 i produktresumén och avsnitt 1 i bipacksedeln.

CHMP har därför rekommenderat att godkännandena för försäljning ska beviljas för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande med den ändring som anges i bilaga III för Valebo och associerade namn (se bilaga I).