

II lisa

Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Valebo ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Valebo on kombinatsioonpakend, mis sisaldab 70 mg naatriumalendronaadi (alendroonhappe) tablette ja 1 µg al fakaltsidooli pehmekapsleid. Alendroonhape on bisfosfonaat, millel on suur afiinsus luukoe hüdroksüülapatiidi suhtes. Bisfosfonaatidel on tugev farmakodünaamiline toime osteoklastide aktiivsuse suhtes. Alfakaltsidool on D-vitamiini analoog, mis reguleerib kaltsiumi- ja fosforiainevahetust. Alfakaltsidool muutub maksas kiiresti 1,25-dihüdroksüvitamiin D-ks (kaltsitriooliks). Mõlemal toimeainel on praegu müügiluba nii monoterapiaks kui ka koos kasutamiseks (kombinatsioonpakendis). Alendroonhape on näidustatud postmenopausaalse osteoporoosi raviks. Alfakaltsidool on näidustatud mitme haigusseisundi raviks, mille korral esineb kaltsiumi- või fosforiainevahetuse häire.

Müügiloa taotleja kavandas Valebo näidustuseks järgmise: „*Postmenopausaalse osteoporoosi ravi. Alendroonhape vähendab lülisamba ja puusamurdude tekkeriski. Alfakaltsidooli kasutamisel on näidatud kukkumissageduse olulist vähenemist eakatel.*”

Detsentraliseeritud menetluse ajal jäid asjaomased liikmesriigid arvamusele, et alfakaltsidooli roll kukkumissageduse vähendamisel ei ole tõendatud. Näidustuse heakskiitmiseks tuleb esitada piisaval arvul patsientidel paralleelrühmades korraldatud randomiseeritud topeltpimedate platseebo või aktiivraviga kontrollitud kliiniliste uuringute andmeid, milles on osalenud piisav arv patsiente.

Detsentraliseeritud menetlus lõpetati 210. päeval, mil enamik asjaomastest liikmesriikidest nõustus viiteliikmesriigi arvamusega, välja arvatud Hispaania, kes tõstatas küsimuse võimalikust tõsisest ohust rahvatervisele. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm tegi seetõttu esildise. Kooskõlastusrühma esildises ei suudetud Hispaania tõstatatud küsimust lahendada, mistõttu tehti esildis inimravimite komiteele.

Hindamine

Alfakaltsidooli rolli tõenduseks kukkumissageduse vähendamisel viitas müügiloa taotleja avaldatud kliinilistele uuringutele, mis kinnitavad alfakaltsidooli toimet kehalise sooritusvõime parandamisel ning muude kui lülisambamurdude ja kukkumissageduse vähendamisel nii kasutamisel ainuravimina kui ka kombinatsioonis alendroonhappega. Müügiloa taotleja esitas ka populatsiooni modelleerimise ja imiteerimise tulemused, mis näitasid, et alfakaltsidooli- ja kaltsitriooliravil puudus asjakohase ja ekvivalentse annustamise korral erinevus. Samuti esitas müügiloa taotleja uuringute metaanalüüsi, milles hinnati alfakaltsidooli ja kaltsitriooli toimet kukkujatel.

Kehalise sooritusvõime ja tasakaalu uuringud

Avatud mitmekeskuselised prospektiivsed uuringud (Schacht ja Ringe, 2012¹; Schacht ja Ringe, 2011²) näitasid, et ravi alfakaltsidooli 1 µg annusega parandas eakatel kukkumise riskiga või riskita (koos D-vitamiini vaegusega/puudusega või ilma) meestel ja naistel oluliselt kehalist sooritusvõimet ning tasakaalu.

Ka väitis müügiloa taotleja, et neid alfakaltsidooli monoterapiatulemusi on kinnitanud 70 mg alendronaadi (üks tablett nädalas) ja 1 µg alfakaltsidooli (üks tablett ööpäevas) kombinatsioonpakendi

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.

(Tevabone) müügiloa saamise järgne uuring. Sooritusvõime funktsionaalsete testide paremad tulemused on seotud oluliselt väiksema kukkujate arvu ja kukkumiskahjustuste riskiga, mistõttu alfaalkaltsiidooli positiivseid toimeid kehalisele sooritusvõimele tuleb arvestada alfaalkaltsiidoolravi tulemuste hindamisel kukkumissageduse vähendamisel eakatel ja postmenopausaalse osteoporoosiga patsientidel.

Kukkumiste ja kukkumisega seotud muude kui lülisambamurdude vähenemise uuringud

Korraldatud on uuringud, milles uuriti alfaalkaltsiidooli efektiivsust ja ohutust kukkumissageduse vähendamisel eakatel ning postmenopausaalse osteoporoosiga patsientidel nii monoterapias kui ka kombinatsioonravi korral (Dukas 2004³; Gallagher 2004⁴; Ringe 2007⁵). Uuringutes tõendati D-vitamiini analoogide alfaalkaltsiidooli ja kaltsitriooli efektiivsus kukkumiste vähendamisel eakatel meestel ja naistel ning menopausijärgses eas naistel, kellel ei olnud diagnoositud D-vitamiini puudust.

Publikatsioonis Dukas *et al.* (2004) käsitleti randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut, mille esmane tulemusnäitaja oli kukkujate arv ja kus osales piisaval arvul patsiente. Uuringu 36 nädala tulemuste järgi seondus alfaalkaltsiidooliraviga väiksem mittetõsiselt kukkunute arv kui platseeboraviga (riskisuhe (OR) 0,69; 95% CI (usaldusvahemik) 0,41–1,16). *Post hoc*-analüüsis kogu kaltsiumitarbimise mediaanide alusel leiti statistiliselt olulised erinevused. Olulist kukkumiste arvu vähenemist täheldati alfaalkaltsiidooliga ravitud patsientidel, kellel kogu kaltsiumitarbimine oli üle 512 mg ööpäevas (kaltsiumitarbimise mediaan uuringus) (OR 0,45; 95% CI 0,21–0,97, $p = 0,042$), aga mitte patsientidel, kelle kogu kaltsiumitarbimine oli alla 512 mg ööpäevas (OR 1,00; 95% CI 0,47–2,11, $p = 0,998$).

Publikatsioonis Gallagher *et al.* (2004) käsitleti kaltsitriooli toimeid kukkumistele randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut, milles osales 489 menopausijärgset rohkesti/piisavalt D-vitamiini tarvitavat osteopeeniaga naist. Ravi kaltsitriooli annusega 0,25 µg kaks korda ööpäevas vähendas selles 3-aastases uuringus platseeboga võrreldes oluliselt kukkujate arvu (OR 0,54; 95% CI 0,31–0,94, $p < 0,03$) ja kukkumissagedust (0,27 vs. 0,43, $p = 0,0015$). Müügiloa taotleja väitis, et alfaalkaltsiidool annuses 1 µg ööpäevas ja kaltsitriool annuses 0,25 µg kaks korda ööpäevas on terapeutiliselt ekvivalentsed annused, mistõttu selle randomiseeritud kliinilise uuringu tulemused võib otseselt üle kanda alfaalkaltsiidoolile. Samas oli inimravimite komitee arvamusel, et kaltsitriooli andmeid võib kasutada toetavate andmetena, kuid mitte otsustada nende alusel alfaalkaltsiidooli rolli kukkumissageduse vähendamisel, kui alfaalkaltsiidooliga ei ole toimunud kinnitavaid uuringuid.

Publikatsioonis Ringe *et al.* (2007) käsitleti randomiseeritud uuringut, milles võrreldi kolme raviviisi: ainult alfaalkaltsiidool, alfaalkaltsiidool + alendronaat ja „alendronaat + D-vitamiin + kaltsium“. Igas uuringurühma patsiendid said täiendavalt 500 mg kaltsiumi ööpäevas. Muude näitajate hulgas võrdlesid autorid ka kukkumissagedust igas uuringurühmas. Ravimite kombinatsioon alendronaat + alfaalkaltsiidool oli pärast 2-aastast ravi kukkumissageduse vähendamisel oluliselt parem kui kombinatsioon alendronaat + tavaline D-vitamiin + kaltsium (Manni-Whitney test = 0,5506; usaldusvahemiku alampiir = 0,4937; $p = 0,0407$), aga mitte parem kui ainult alfaalkaltsiidool. Ainult alfaalkaltsiidool oli pärast 2-aastast ravi veidi parem kui kombinatsioon alendronaat + tavaline D-vitamiin + kaltsium (Manni-Whitney test = 0,5422; usaldusvahemiku alampiir = 0,4838; $p = 0,0785$). Müügiloa taotleja väitis, et kuivõrd kukkumissageduse suhtes ei täheldatud alendronaadi + alfaalkaltsiidooli rühma ja ainult alfaalkaltsiidooli rühma olulist erinevust, kinnitab see nii alfaalkaltsiidooli monoterapias kui ka

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.

alfakaltsidooli ja alendronaadi kombinatsiooni efektiivsust kukkumiste vähendamisel. Andmeid kinnitavad ka kaks Ringe ja Schachti avaldatud uuringut (2012, 2013).

Peale selle kinnitasid sõltumatud metaanalüüsid uuringutulemuste järgi kukkumistega seotud muude kui lülisambamurdude arvu olulist vähenemist (Bischoff-Ferrari 2004b⁶; Bischoff-Ferrari 2009⁷; O'Donnell 2008⁸; Richy 2008⁹).

Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja imiteerimine püsikontsentratsiooni staadiumis

Müügiloo taotleja analüüsis kahe sellise bioekvivalentsusuuringu farmakokineetika andmeid, milles alfakaltsidooli ja kaltsitriooli manustati eraldi. Analüüs toimus populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise abil, et kinnitada alfakaltsidooli ja kaltsitriooli vahetatavust kindlaksmääratud ekvivalentsete annuste kasutamise korral. Analüüs näitas erinevuste puudumist kaltsitriooli püsikontsentratsiooni staadiumi ekspositsioonis selle manustamisel kas alfakaltsidooli või kaltsitriooli asjakohaste ja ekvivalentsete annustena. Süsteemne kaltsitrioolisisaldus oli püsikontsentratsiooni staadiumis alfakaltsidooli ja kaltsitriooli ekvivalentsete annuste manustamisel võrdne ning alfakaltsidooli manustamisel annuses 1 µg üks kord ööpäevas ja kaltsitriooli manustamisel annuses 0,25 µg kaks korda ööpäevas ei täheldatud pärast 6-kuulist ravi prognoositavate kontsentratsioonikõvera aluste pindalade (AUC) olulist erinevust.

Kukkumisi käsitletud alfakaltsidooli ja kaltsitriooli uuringute metaanalüüs

Müügiloo taotleja tegi metaanalüüsi alfakaltsidooli ja kaltsitriooli kõige asjakohasemate kliiniliste uuringute suhtes, milles esitati kukkunud patsientide arv (Gallagher 2004; Dukas 2004; Ringe 2013¹⁰ ja Kaya 2011¹¹). Metaanalüüsi tulemused näitasid ühetaolist riskisuhet ligikaudu 0,65 kõigis analüüsides, mis kinnitab usaldusväärset hinnangulist ravitoimet võrreldes platseeboga. Kõigi peamiste avaldatud uuringute koos analüüsimisel oli ravitoime alati statistiliselt oluline. Seetõttu võib väita, et rühmitatud metaanalüüsis leitud ravitoime on uuringu ülesehituse erinevustest sõltumata statistiliselt oluline, ka uuringutes, kus kukkunute arv ei olnud alati esmane tulemusnäitaja.

Järeldus

Müügiloo taotleja esitatud andmeid arvestades järeldas inimravimite komitee, et on olemas piisavalt tõendeid, et järeldada, et mõnes kliinilises uuringus vähendas alfakaltsidool eakatel patsientidel kukkumiskiriski.

Inimravimite komitee järeldas, et kukkumiste teave ei pea sisalduma ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1. Samas nõustus komitee selle teabe lisamisega ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 5.1: „Mõnes kliinilistes uuringus on näidatud, et alfakaltsidool vähendab eakatel patsientidel kukkumiskiriski.” See muudatus tuleb lisada ka pakendi infolehele.

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.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et:

- Inimravimite komitee arutas esildist, mille algatas Saksamaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt. Hispaania leidis, et ravimi müügiloa andmine võib tõsiselt ohustada rahvatervist.
- Komitee vaatas läbi kõik müügiloa taotleja esitatud andmed, mis toetasid alfakaltsidooli rolli kukkumissageduse vähendamisel.
- Komitee on olemasolevate kliiniliste uuringute ja metaanalüüside tulemuste alusel arvamusel, et alfakaltsidooli efektiivsus kombinatsioonis alendroonhappega on piisavalt tõendatud. Samas järeldas komitee, et kukkumissageduse vähendamise väide ei saa olla näidustuse osa. Komitee nõustus, et see teave esitatakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1 ja pakendi infolehe lõigus 1,

soovitab inimravimite komitee anda müügiloa, mille jaoks lepidi kooskõlastusrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid koos muudatusega, nagu on märgitud ravimi Valebo ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa) dokumendi III lisas.