

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Valebo ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Taustaa

Valebo on yhdistelmäpakkaus, joka koostuu tableteista, jotka sisältävät 70 mg alendronaattinatriumia (alendronihappo), ja pehmeistä kapseleista, jotka sisältävät 1 µg:n alfakalsidolia. Alendronihappo on bifosfonaatti, joka sitoutuu suurella affiniteetilla luun hydroksyyliapatiittiin. Bifosfonaateilla on voimakas farmakodynaaminen vaikutus osteoklastien toimintaan. Alfakalsidoli on D-vitamiinin analogi, joka säätelee kalsiumin ja fosfaatin metaboliaa. Se muuttuu maksassa nopeasti 1,25-dihydroksivitamiini D:ksi eli niin kutsutuksi kalsitrioliksi. Molemmat vaikuttavat aineet on hyväksytty sekä yksilääkehoitona että yhdistettyinä muihin lääkeaineisiin (yhdistelmäpakkaus). Alendronihappoa käytetään vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin (PMO) hoidossa. Alfakalsidolin käyttöaiheisiin kuuluu erilaisia sairauksia, joissa kalsiumin tai fosforin aineenvaihdunta on häiriintynyt.

Hakijan Valebolle ehdottama käyttöaihe oli *"Vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoito. Alendronihappo pienentää nikama- ja lonkkamurtumien riskiä, ja alfakalsidolin on osoitettu merkittävästi vähentävän kaatumisten määrää iäkkäillä"*.

Hajautetun menettelyn aikana asianomaiset jäsenvaltiot toivat esiin, ettei alfakalsidolin merkitystä kaatumisten määrän vähenemisessä ollut osoitettu. Jotta tämä käyttöaihe voitaisiin lisätä, hakemuksen perustana tulisi olla satunnaistettuja, lume- tai verrokkikontrolloituja kaksoissokkotutkimuksia rinnakkaisryhmillä, joissa on riittävä määrä potilaita.

Hajautettu menettely kesti 210 päivää ja sen päätteeksi suurin osa asianomaisista jäsenvaltioista yhtyi viitejäsenvaltion päätelmään, lukuun ottamatta Espanjaa, joka toi esiin kansanterveydelle mahdollisesti aiheutuvan vakavan riskin. Asia siirrettiin näin ollen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) käsiteltäväksi. Koordinointiryhmä ei löytänyt ratkaisua Espanjan esiin tuomaan merkittävään huoleen, joten asia saatettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Arviointi

Osoittaakseen alfakalsidolin merkityksen kaatumisten vähenemisessä hakija viittasi julkaistuihin kliinisiin tutkimuksiin, jotka tukevat sitä, että yksinään tai yhdessä alendronihapon kanssa annettuna alfakalsidoli parantaa fyysistä suorituskkyä ja vähentää muiden kuin nikamamurtumien määrää ja kaatumisia. Hakija esitti myös populaatiomallinnuksen ja tulossimulaation osoittaakseen, ettei alfakalsidoli- ja kalsitriolihoitojen välillä ole eroa, kun annostus on sopiva ja yhtäläinen. Hakija toteutti vielä meta-analyysin tutkimuksista, joissa oli tutkittu alfakalsidolia ja kalsitriolia kaatumisten yhteydessä.

Fyysistä suorituskkyä ja tasapainoa koskevat tutkimukset

Avoimissa prospektiivisissa monikeskustutkimuksissa (Schacht and Ringe, 2012¹, Schacht and Ringe, 2011²) osoitettiin, että alfakalsidolihoito 1 µg:n annoksella paransi merkittävästi fyysistä suorituskkyä ja tasapainoa iäkkäillä naisilla ja miehillä, joilla kaatumisriski oli tai ei ollut kasvanut ja joilla oli tai ei ollut D-vitamiinin vajausta/puutosta.

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.

Lisäksi hakija väitti, että yksilääkehoitona annettua alfa-kalsidolia koskeneet tulokset oli vahvistettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä tutkimuksessa, jonka kohteena oli ollut yhdistelmäpakkaus, joka sisälsi 70 mg viikoittain otettavaa alendronaattia ja 1 µg:n päivittäin otettavaa alfa-kalsidolia (Tevabone).. Hyvä suorituskkyky toiminnallisissa testeissä on yhdistetty merkittävästi alhaisempaan kaatumisten määrään ja kaatumisriskiin, joten alfa-kalsidolihoiton myönteiset vaikutukset fyysiseen suorituskkykyyn tulee ottaa huomioon arvioitaessa alfa-kalsidolin osuutta iäkkäiden potilaiden ja vaihdevuosisien jälkeistä osteoporoosia sairastavien potilaiden kaatumisten vähenemisessä.

Kaatumisten ja kaatumisiin liittyvien muiden kuin nikamamurtumien määrän vähenemistä koskevat tutkimukset

Muissa tutkimuksissa on tutkittu erityisesti yksilääke- ja yhdistelmähoitona annetun alfa-kalsidolin tehoa ja turvallisuutta iäkkäiden ja vaihdevuosisien jälkeistä osteoporoosia sairastavien potilaiden kaatumisten vähenemisessä (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Tutkimukset osoittivat D-vitamiinin analogien alfa-kalsidolin ja kalsitriolin tehoavan kaatumisiin iäkkäillä miehillä ja naisilla sekä vaihdevuosisien jälkeistä osteoporoosia sairastavilla naisilla, joilla ei ollut diagnosoitu D-vitamiinin puutetta.

Julkaisussa Dukas et al (2004) esitettiin satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa päätetapahtumana oli kaatuneiden henkilöiden lukumäärä ja johon osallistui riittävästi potilaita. Tutkimus kesti 36 viikkoa ja osoitti, että alfa-kalsidolihoito vähensi kaatumisten määrää vähän enemmän kuin lumelääke (riskisuhde 0,69, 95 prosentin luottamusväli 0,41–1,16). Otetun kalsiumin kokonaismäärien mediaanien post hoc -analyysissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja. Alfa-kalsidolihoitoa saaneilla henkilöillä, jotka ottivat yli 512 mg kalsiumia vuorokaudessa (otetun kalsiumin mediaani tutkimuksessa), kaatumisten määrä väheni merkittävästi (riskisuhde 0,45; 95 prosentin luottamusväli 0,21–0,97, p = 0,042), mutta se ei vähentynyt henkilöillä, jotka ottivat alle 512 mg kalsiumia vuorokaudessa (riskisuhde 1,00; 95 prosentin luottamusväli 0,47–2,11, p = 0,998).

Julkaisussa Gallagher et al (2004) tarkasteltiin kalsitriolin vaikutuksia kaatumisiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 489 vaihdevuodet ohittanutta naista, jotka saivat riittävästi D-vitamiinia ja jotka sairastivat osteopeniaa. Kolmivuotisessa tutkimuksessa kalsitriolihoito 0,25 µg:n annoksella kahdesti vuorokaudessa vähensi kaatuneiden henkilöiden lukumäärää (riskisuhde 0,54 (95 prosentin luottamusväli 0,31–0,94, p < 0,03) ja kaatumisten määrää merkittävästi enemmän kuin lumelääke (0,27 vs. 0,43, p = 0,0015). Hakija väitti, että 1 µg:n alfa-kalsidoliannos kerran vuorokaudessa ja 0,25 µg:n kalsitrioliannos kahdesti vuorokaudessa ovat hoidollisesti samanarvoisia ja että näin ollen edellä mainitun satunnaistetun kliinisen tutkimuksen tulokset voidaan suoraan ekstrapoloida alfa-kalsidoliin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että kalsitriolia koskevia tuloksia voidaan käyttää tukitietoina, mutta niistä ei voida päätellä alfa-kalsidolin merkitystä kaatumisten vähenemisessä tekemättä vahvistavia tustutkimuksia alfa-kalsidolilla.

Julkaisussa Ringe et al (2007) esitettiin satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin kolmea hoitoa: alfa-kalsidoli yksinään, alfa-kalsidoli + alendronaatti sekä alendronaatti + D-vitamiini + kalsium. Tutkimukseen osallistuneille henkilöille annettiin vielä päivittäin 500 mg kalsiumia kumpaankin käsivarteeseen. Muiden parametrien ohessa tekijät vertasivat kaatumisten määrää näiden kolmen ryhmän välillä. Yhdistelmä alendronaatti + alfa-kalsidoli vähensi kaatumisten määrää kahden vuoden jälkeen

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.

merkittävästi enemmän kuin yhdistelmä alendronaatti + D-vitamiini + kalsium (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; luottamusvälin alaraja = 0,4937; p = 0,0407) mutta ei enempää kuin alfakalsidoli yksinään. Alfakalsidoli yksinään tuotti kahden vuoden jälkeen hieman parempia tuloksia kuin yhdistelmä alendronaatti + D-vitamiini + kalsium (MW = 0,5422; luottamusvälin alaraja = 0,4838; p = 0,0785). Hakijan mukaan se, että yhdistelmällä alendronaatti + alfakalsidoli sekä alfakalsidolilla yksinään hoidettujen ryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa kaatumisten määrissä, korostaa sitä, kuinka hyvin alfakalsidoli yksilääkehoitona ja yhdessä alendronaatin kanssa vähentää kaatumisten määrää. Kaksi muuta Ringen ja Schachtin julkaisemaa tutkimusta (2012, 2013) tukevat näitä tuloksia.

Lisäksi näiden tutkimusten tulokset, jotka osoittavat kaatumisiin liittyvien muiden kuin nikamamurtumien merkittävän vähenemisen, on vahvistettu riippumattomissa meta-analyyseissa (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Populaation farmakokineettinen mallintaminen ja simulaatio vakaassa tilassa

Hakija on analysoinut kahdesta biologista samanarvoisuutta käsittelevästä tutkimuksesta peräisin olevia farmakokineettisiä tietoja alfakalsidolista ja kalsitriolista, kun niitä annettiin yksinään. Analyysissa vahvistettiin populaation farmakokineettisen mallintamisen avulla alfakalsidolin ja kalsitriolin vaihtokelpoisuus, kun niitä annetaan asianmukaisesti mitoitettu annos. Analyysi osoitti, ettei kalsitriolialtistuksessa tapahdu muutosta vakaassa tilassa, sen jälkeen kun alfakalsidolia tai kalsitriolia on annettu sopiva ja yhtäläinen annos. Systemiset pitoisuudet ovat todistetusti yhtäläiset vakaassa tilassa asianmukaisilla annoksilla, eikä ennakoitua AUC-arvossa ole merkittävää eroa kuuden kuukauden jälkeen, kun alfakalsidolia on annettu 1 µg kerran vuorokaudessa (QD) ja kalsitriolia on annettu 0,25 µg kahdesti vuorokaudessa (BID).

Meta-analyysi kokeista, joissa on tutkittu alfakalsidolin ja kalsitriolin vaikutusta kaatumisiin

Hakija teki meta-analyysin merkittävimmistä kliinisistä tutkimuksista (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ ja Kaya, 2011¹¹), joissa esitettiin kaatuneiden henkilöiden lukumäärät alfakalsidoli- ja kalsitriolihoidon jälkeen. Tulokset osoittivat, että riskisuhde pysyi kaikissa analyyseissa noin 0,65:ssä, mikä viittaa luotettavaan arvioon hoitovaikutuksesta lumelääkkeeseen verrattuna. Hoitovaikutus oli aina merkittävä, kun tärkeimpiä raportoituja kokeita analysoitiin yhdessä. Näin ollen hoitovaikutus oli tutkimusten erilaisista rakenteista riippumatta merkittävä sellaistenkin kokeiden ryhmitetyssä meta-analyysissä, joissa ensisijaisena päätetapahtumana ei aina ollut kaatuneiden henkilöiden lukumäärä.

Johtopäätökset

Arvioituaan hakijan toimittamat tiedot lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että joissakin kliinisissä kokeissa oli riittävällä varmuudella osoitettu alfakalsidolin vähentävän kaatumisriskiä iäkkäillä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei kaatumisia koskevaa mainintaa tulisi lisätä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.1. Komitea kuitenkin hyväksyi saman tiedon esittämisen valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 seuraavasti: "*Joissakin kliinisissä kokeissa alfakalsidolin on osoitettu vähentävän kaatumisriskiä iäkkäillä*". Pakkausselostetta tulisi muuttaa vastaavasti.

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.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti menettelyn Saksan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti. Espanja katsoi, että myyntiluvan myöntämisestä voisi aiheutua vakava riski kansanterveydelle.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka hakija oli esittänyt tukemaan alfa-kalsidolin merkitystä kaatumisten vähenemisessä.
- Komitean mielestä kliinisistä kokeista ja meta-analyyseistä saatavilla olevien tulosten perusteella alfa-kalsidolin teho yhdessä alendronihapon kanssa on riittävästi osoitettu. Komitea kuitenkin katsoi, ettei mainintaa kaatumisten vähenemisestä iäkkäillä tule sisällyttää käyttöaiheeseen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi saman tiedon esittämisen valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 ja pakkausselosteen kohdassa 1.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä Valebolle ja muille kauppanimille (katso liite I), joiden valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot edellä mainitun muutoksen kanssa on esitetty liitteessä III.