

Приложение II

**Научни заключения и основания за
промяна на условията на разрешенията за употреба на
инжекционните форми на калцитонин**

и

**спиране на разрешенията за употреба на интраназалните форми на
калцитонин**

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка на лекарствените продукти, съдържащи калцитонин (вж. приложение I)

Калцитонин е хипокалцемично съединение, което се секретира от щитовидната жлеза. Хипокалцемичните му свойства са медириани предимно чрез инхибирането на остеокласт-медираната костна резорбция.

Парентерални форми на калцитонин са разрешени за употреба за първи път в Европа през 1973 г. От 1987 г. калцитонин се предлага и като назална форма. Понастоящем калцитонин е разрешен в повечето държави членки на ЕС.

Калцитонин за инжекционно приложение се предлага под формата на инжекционен или инфузионен разтвор от 50, 100 или 200 международни единици (IU)/ml. Една IU съответства на приблизително 0,2 µg синтетичен калцитонин от съомга. Продуктът може да се прилага интрамускулно, подкожно или интравенозно. Назалната форма се предлага от 100 или 200 международни единици (IU)/ml.

Съвсем наскоро е разработена нова перорална форма на калцитонин, която се състои от пептиден хормон и 5-CNAC (8-(N-2-хидрокси-5-хлоро-бензоил)-амино-карпилова киселина), новоразработен подобрител на резорбцията на пептида в стомашно-чревния тракт. Тази нова перорална форма не е подадена за одобрение в нито една от държавите членки на ЕС.

По-рано са повдигнати опасения относно ефикасността на някои показания, което води до сезиране по член 12 от Директива 75/319/ЕО (съответстващ на член 31 от Директива 2001/83/ЕО) през 2000 г. След преглед на наличните данни CHMP (преди CPMP) приема становище на 21 ноември 2002 г. за положително съотношение полза/риск на инжекционната форма на калцитонин при следните показания:

- предотвратяване на остра загуба на костна тъкан при внезапна имобилизация, като например при пациенти с пресни остеопоротични фрактури
- Болест на Paget
- хиперкалциемия при злокачествено заболяване.

Съотношението полза/риск за калцитонин за интраназално приложение се счита за благоприятно само при:

- лечението на установена постменопаузална остеопороза с цел намаляване на риска от вертебрални фрактури. Не е доказано намаляване на фрактурите на бедрената кост.

На 12 юни 2003 г. е издадено решение на Комисията за тази предишна процедура по сезиране.

По различно време са повдигнати и се разглеждат опасения за възможна връзка между калцитонин и рак на простатата. Към момента преглед на наличните данни от компетентните национални органи обаче не показва причинно-следствена връзка. Въпреки това въпросът е обект на строго наблюдение.

През ноември 2010 г., по време на две клинични изпитвания за новата перорална форма на калцитонин, са наблюдавани предварителни констатации за безопасността, свързани с рак на простатата. Въз основа на тази нова информация за безопасността Обединеното кралство иска становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP)

съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно това дали разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи калцитонин, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или отменени.

СНМР разглежда наличните към момента доказателства за краткосрочна и дългосрочна ефикасност на калцитонин за одобрените показания (съгласно Решение на Комисията от 12 юни 2003 г.), както и информацията относно риска от рак вследствие приложение на калцитонин от предклинични проучвания, клинични изпитвания, спонтанни доклади след пускане на пазара, фармакоепидемиологични проучвания и публикувана литература. СНМР също разглежда информацията, предоставена от трети страни по време на процедурата по сезиране.

- **Ефикасност**

В настоящата процедура са преразгледани показанията, които понастоящем са разрешени съгласно резултата от предходната процедура по сезиране, извършена през 2003 г.

В допълнение към публикуваната литература, във връзка с прилагането на инжекционна форма на калцитонин за хиперкалциемия при злокачествено заболяване, това показание се подкрепя допълнително от установената употреба в клиничната практика.

По отношение на използването на калцитонин за инжекционно приложение при предотвратяване на остра загуба на костна маса, доказателствата за ефикасността се основават на публикуваната литература. СНМР приема, че някои доказателства за ефикасността при това показание са предоставени основно от проучването на Tsakalakos et al.

Доказателствата за ефикасността при болестта на Paget се основават на публикувана литература от редица малки проучвания, където продължителността на лечението в повечето случаи е между 3 – 18 месеца. Въз основа на тези данни СНМР потвърждава ползите от калцитонин за инжекционно приложение при краткосрочното лечение на болестта на Paget.

Показанието за предотвратяване на фрактури при остеопороза се подкрепя от резултатите от разумно, определено по размери, плацебо-контролирано двойно-сляпо проучване, известно като проучването PROOF (предотвратяване на повторна поява на остеопоротични фрактури). Това основно проучване показва, че само една от изследваните дози – 200 IU калцитонин/ден, се свързва със статистически значим ефект, въпреки че при анализирането на пациенти с най-малко 2 нови вертебрални фрактури не е постигната статистическа значимост за тази доза. В допълнение към липсата на доза-отговор, резултатите от това проучване са допълнително ограничени от важните методологични ограничения (липса на корекция за многократно изследване и много висок процент на пациенти, прекратяващи проучването). Дори при пренебрегване на тези ограничения общата клинична полза от калцитонин при остеопороза изглежда е много умерена, с абсолютно намаление от около 6% и 1,7% при пациенти съответно с ≥ 1 и ≥ 2 нови вертебрални фрактури в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо.

- **Безопасност**

По време на тази процедура СНМР преглежда наличните доказателства относно риска от рак при употребата на калцитонин.

Резултатите от най-голямото от изпитванията, проведени с калцитонин за интраназално приложение, проучване CT320 (известно също като проучването PROOF), предоставят някои данни за повишен риск от рак в групата с калцитонин, в сравнение с плацебо, въпреки че съобщените резултати не успяват да постигнат статистическа значимост (относителен риск, 95% ДИ: 1,47 (0,91-2,36)).

Повече доказателства за възможна връзка между калцитонин и риска от рак е представена от мета-анализ на 17 рандомизирани, контролирани, двойно-слепи проучвания с калцитонин за интраназално приложение, извършени от един от ПРУ. Съотношението на вероятностите (OR) за заболяемостта от рак при тези изпитвания при пациенти, лекувани с калцитонин, е 1,61 (1,11-2,34). Когато се включат изпитвания, при които не са докладвани случаи на злокачествени заболявания, изчисленото OR е 2,12. Увеличението на абсолютния риск от рак за пациенти, лекувани с калцитонин, в сравнение с плацебо при изпитванията на интраназалните лекарствени форми е 2,36%. Най-често докладваните злокачествени заболявания при тези изпитвания са базално-клетъчен карцином и рак на гърдата.

В допълнение, анализът на смъртността показва, че само пациентите, лекувани с калцитонин, са починали от рак по време на тези изпитвания, което предполага, че калцитонин ускорява растежа на тумора.

Допълнително доказателство за положителна връзка между калцитонин и рака е предоставено от анализа на наскоро проведени изпитвания с новата перорална форма на калцитонин. Две от тях са проучвания за остеоартрит (C2301 и C2302), при които пациентите получават 0,8 mg два пъти дневно. Третото е проучване A2303, фаза III проучване с новата перорална форма на калцитонин, проведено при постменопаузални жени с остеопороза.

При първото от тези изпитвания (проучване C2301) се съобщава статистически значимо увеличение на риска от рак при пациенти, лекувани с калцитонин, в сравнение с плацебо (съотношение на заболяемост 4,13 (1,67-10,19)). Най-често съобщаваното злокачествено заболяване при това проучване е рак на простатата. В резултат на това, за всички участници от мъжки пол в двете изпитвания за остеоартрит е въведена интензивна post-hoc скринингова програма за рак на простатата. При другите две изпитвания с новата перорална форма повишеният риск от рак при употреба на калцитонин не представлява статистически значимо съотношение на заболяемостта от 1,61 (0,81-3,16) и 1,10 (0,82-1,48) респективно за проучвания C2302 и A2303. Възможните обяснения за тези несъответствия в резултатите включват по-ниската доза при изпитванията за остеопороза, както и преждевременното прекъсване на участието в изпитването на пациентите от мъжки пол и интензивна скринингова програма за рак на простатата във второто изпитване за остеоартрит, което идентифицира допълнителните случаи, като са възможни маскирани дисбаланси на случаите на рак в различните рамена на лечението при тези изпитвания. При всички изпитвания обаче честотата на злокачествените заболявания, съобщавани при пациенти, лекувани с калцитонин, е по-висока в сравнение с плацебо. В допълнение, мета-анализът на изпитванията с новата лекарствена форма показват статистически значимо увеличение в съотношението на заболяемостта при пациенти, лекувани с калцитонин, 1,33 (1,035-1,72), подобно на увеличението, наблюдавано по време на изпитванията с интраназални лекарствени форми. Важно е да се отбележи, че при тези изпитвания смъртността от рак отново е значително по-висока при пациенти, лекувани с калцитонин, в сравнение с плацебо; 7 случая (37,5%) в сравнение с 2 (10,5%).

По отношение на рака на простатата, информацията, предоставена за нивата на простатния специфичен антиген (PSA) от всички пациенти от мъжки пол в първите две проучвания на остеоартрит C2301 и C2302, показва, че калцитонин не оказва ефект върху нивата на PSA.

Самият PSA анализ обаче има ограничена стойност, тъй като е известно, че други фактори, различни от рака на простатата, може да повлияят на PSA стойностите и по-високата честота на рака на простатата при пациенти, лекувани с калцитонин, не може да се обясни. Известен брой публикувани проучвания, използващи клетъчни линии от рак на простата и животински модели също правят предположение за роля на калцитонин в прогресията на рака на простатата. Въпреки че тези изолирани проучвания досега са считани за недостатъчни за установяване на причинно-следствена връзка, поради някои важни ограничения и липсата на ясни доказателства за риск при хората, те придобиват ново значение в контекста на най-новите данни от клиничните изпитвания на калцитонин.

Анализирани са също така данните от базата данни за лекарствена безопасност на Sanofi-Aventis и Глобалната база данни за лекарствена безопасност на Novartis, за да се идентифицират всички случаи на неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени по системно-органен клас (SOC). Като се има предвид, че по-голямата част от случаите са много слабо документирани, не е възможно установяването на причинно-следствената връзка за дадено нежелано събитие, като например рак, въз основа единствено на спонтанни съобщения.

Съгласуваността на резултатите при изпитванията с пероралните и интраназални лекарствени форми показва, че при съобщените събития е налице причинно-следствена връзка с калцитонин. По-голямата част от случаите на рак, съобщени при изпитванията на калцитонин, настъпват след 12 месеца лечение. Възможно обяснение за относително краткия период на поява е, че калцитонин стимулира прогресията на тумора, а не онкогенезата, както също се предполага в публикуваната литература, разглеждайки ролята на калцитонин при рак на простатата. Въпреки вероятността калцитонин да участва в стимулиране на рака, точният механизъм, който би могъл да обясни повишената честота на злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с калцитонин, въпреки това не е напълно изяснен.

През последните години намаляването на приложението на калцитонин предполага наличието на ограничен обхват за по-нататъшно изследване на връзката с помощта на епидемиологични проучвания, които във всеки случай биха били трудни за провеждане и адекватно контролирани за всички възможни замъгляващи променливи за рак.

Като цяло изглежда, че са налице достатъчно и непротиворечиви доказателства от изпитванията на калцитонин за интраназално и перорално приложение, че калцитонин се свързва с повишен риск от рак. Това най-вероятно се дължи на ускоряване на растежа на тумора, което също е предложено в публикуваната литература.

Общо заключение

- Лечение на остеопороза за намаляване на риска от вертебрални фрактури (назална форма)

Както е показано в анализа на изпитванията на калцитонин, ограничените данни за ефикасността при това показание трябва да бъдат хармонизирани спрямо повишения риск от рак. Последователността на доказателствата от данните от клинични изпитвания предоставя убедителни доказателства за причинно-следствена връзка. Въпреки че има известна несигурност около истинския размер на този риск, който изглежда е различен при различните изпитвания, относителният риск е трайно по-висок при пациенти, лекувани с калцитонин, в сравнение с плацебо.

Като се имат предвид ограничените доказателства за ефикасността, рискът от рак, свързан с прилагането на калцитонин, и дългосрочната продължителност на лечението, необходима за това показание, съотношението полза/риск за назалната форма на калцитонин при лечението на остеопороза за намаляване на риска от вертебрални фрактури, което е единственото показание за тази лекарствена форма, се счита за отрицателно.

- Лечение на болестта на Paget (инжекционна форма)

Както е обсъдено по-рано, при лечението на болестта на Paget ефикасността на калцитонин е ограничена и е частично потвърдена от добре известната му употреба и фармакологична приемливост.

С оглед на опасенията по отношение на безопасността, CHMP е на мнение, че е необходимо ограничаване на целевата популация за това показание. Като се има предвид наличието на алтернативни лечения при това показание, CHMP се съгласява, че употребата на калцитонин при болестта на Paget следва да бъде ограничена до 3 месеца и само при пациенти, които не се повлияват от алтернативни лечения или за които такива лечения не са подходящи, например тези с тежко бъбречно увреждане. CHMP се съгласява, че продължителността на лечението може да бъде удължена до препоръчвания максимум от 6 месеца при извънредни обстоятелства, напр. при пациенти с предстояща патологична фрактура. Също така е постигнато съгласие, че при тези пациенти може да се обмисли периодично повторно лечение, като се вземат предвид потенциалните ползи и връзката на рака с дългосрочната употреба на калцитонин.

- Предотвратяване на остра загуба на костна тъкан при внезапна имобилизация, както при пациенти с пресни остеопоротични фрактури (инжекционна форма)

На разположение са само ограничени доказателства за ефикасността при това показание. Въпреки това се очаква краткосрочният характер на предвидената употреба на калцитонин при тези пациенти да сведе до минимум потенциалния риск от рак и поради това съотношението полза/риск се счита за положително, но трябва да се ограничи продължителността на лечението. Препоръчва се продължителността на лечението да бъде 2 седмици и в никакъв случай по-дълга от 4 седмици.

- Лечение на хиперкалциемия при злокачествено заболяване (инжекционна форма)

Ефикасността на калцитонин за това показание се подкрепя от установената употреба на калцитонин в клиничната практика. Като се има предвид природата на показанието при авансирал рак, все още съотношението полза/риск при това показание се счита за положително.

Мерки за минимизиране на риска

За да се поддържа положително съотношение полза/риск за показанията на инжекционните форми на продукти, съдържащи калцитонин, CHMP препоръчва промени в информацията за продукта, главно във връзка с риска от рак.

CHMP също така одобрява начина за комуникация чрез писмо от типа „Директно съобщение до здравните работници“ (DHPC), за да съобщи резултатите от настоящото преразглеждане.

Съотношение полза/риск

Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на инжекционните форми, съдържащи калцитонин, показани при лечението на болестта на Paget, хиперкалциемия при злокачествени заболявания и за предотвратяване на остра костна загуба поради внезапна

имобилизация, остава положително при нормални условия на употреба, предмет на ограничения при показанието (за лечение на болестта на Paget), ограничаване на продължителността на лечението и предупреждения, които да бъдат въведени в информацията за продукта.

Комитетът също така заключава, че съотношението полза/риск на интраназалната форма, съдържаща калцитонин, показана за лечението на остеопороза, вече не е положително при нормални условия на употреба и препоръчва спирането на съответните разрешения за употреба.

За отмяна на спирането ПРУ следва да предостави(ят) нови данни от рандомизирани контролирани проучвания, които ще могат надеждно да докажат, че ползите от лекарства, съдържащи калцитонин, са по-големи от рисковете им при пациенти с остеопороза и като вземат предвид повишеният риск и смъртността от рак, свързани с дългосрочната употреба на калцитонин.

Процедура по преразглеждане

След като на заседанието през юли 2012 г. CHMP приема становище и препоръки, на 8 август 2012 г. един от ПРУ (Therapicon), който е участвал в процедурата по сезиране, подава искане за преразглеждане. Основанията за преразглеждането са получени на 22 септември 2012 г. Преразглеждането на становището на CHMP е свързано със съотношението полза/риск на интраназалната форма на калцитонин при показанието *„лечение на остеопороза за намаляване на риска от вертебрални фрактури“*.

Спорните научни моменти, представени в подробните основания от ПРУ, включват аспекти на ефикасността, аспекти на безопасността във връзка с риска от рак (неклинични, свързани с лекарствената безопасност и статистически въпроси), както и общата оценка на съотношението полза/риск. Заключениета на CHMP в отговор на аргументите на ПРУ са изложени по-долу.

На 6 ноември 2012 г. Комитетът се консултира също с група експерти за тяхната гледна точка по редица въпроси.

- **Аспекти на ефикасността**

CHMP се съгласява, че проучването PROOF подкрепя ефикасността по отношение на честотите на вертебрални фрактури при групата на доза от 200 IU, съответстващи на стойност на p от 0,032 без статистически значими разлики в групите на по-ниската (100 IU) и по-високата (400 IU) доза. Според предишните заключения на CHMP обаче са налице опасения по отношение на липсата на повлияване от дозата при това проучване, както и на други методически ограничения.

ПРУ изтъква, че подобрението в костната минерална плътност (КМП) омаловажава ефикасността при фрактури. Комитетът счита, че за КМП, която все още се счита за важен маркер заместител, е демонстрирано слабо, но статистически значимо увеличение в сравнение с плацебо.

- **Аспекти на безопасността**

ПРУ разглежда редица неклинични, свързани с лекарствената безопасност и статистически въпроси във връзка с оценката на CHMP за риска от рак при използването на съдържащи калцитонин лекарствени продукти.

Неклинични аспекти

CHMP изразява становището, че не е възможно да се достигне до заключение относно връзката между калцитонин и прогресията на рака въз основа на резултатите от публикуваните неклинични *in vitro* проучвания. Данните указват, че съществува известна връзка с рака на простатата, но не е възможно да се генерализират тези резултати. Най-подходящите неклинични проучвания са тестовите за хронична канцерогенност при плъхове и мишки, но те не са убедителни по отношение на канцерогенния потенциал на калцитонин.

Статистически въпроси (метаанализ)

ПРУ повдига също някои въпроси по методическите пропуски на метаанализа на 17 проучвания на калцитонин за интраназално приложение и предоставя повторен анализ на данните. ПРУ твърди, че в проучванията, включени в метаанализа, липсва подробна обосновка PICO (популация, намеса, сравнение и резултат). CHMP отбелязва, че всеки метаанализ, породен от сигнал относно безопасността, по дефиниция винаги се извършва впоследствие, като целта му е количествено да се изключи потенциална вреда за пациентите. Затова CHMP преценява, че използваната методология е достатъчна.

ПРУ поставя под въпрос и валидността на доказателствата от наличните клинични изпитвания, които обосновават ефикасността на продукта, като твърди, че те не се отнасят за безопасността поради странични фактори. Макар че този довод би могъл да важи за наблюдационни проучвания, CHMP счита, че при рандомизираните клинични изпитвания е малко вероятно потенциално изкривяване в полза на някое от рамената на лечение, тъй като процедурата по рандомизация предоставя достатъчно добре изравнени групи. Въпреки това Комитетът заключава, че има данни за повишен риск от рак сред експонираните пациенти с известна степен на съответствие – най-вече при по-големите проучвания.

ПРУ счита за неоснователно невключването в метаанализа на четири проучвания, при които няма наблюдавани случаи на рак. Макар да признава, че включването или изключването на отделни изпитвания би променило общото съотношение на вероятностите (OR) в различни посоки, CHMP посочва, че е уместно да се извършат определени анализи на чувствителността, за да се оцени надеждността на резултатите. Разликите не се считат за достатъчно убедителни да променят предишното заключение на CHMP относно повишения риск от рак при съдържащите калцитонин лекарствени продукти.

ПРУ поставя под въпрос резултатите от метаанализа заради употребата на модели на фиксирани ефекти при наличието на разнородност. CHMP счита, че макар този довод да би могъл да важи за метаанализа на проучванията на перорални форми, той не може да бъде приет за анализа на всички изпитвания на интраназални форми, където не се наблюдава ясна разнородност. Освен това, като се остави настрана дискусията дали в някои случаи е налице статистическа значимост, съществува очевидна, последователна и ясна тенденция към повишен риск от рак. При тези условия клиничното значение е по-важно от статистическата значимост.

ПРУ посочва също, че е използвана точковата оценка на OR, която е по-вероятно да даде значим резултат, отколкото съответния RR (относителен риск). Въпреки това CHMP счита, че независимо дали се използва OR или RR, сигналът е видим, което може да бъде оценено отчасти дори въз основа на суровите честоти. CHMP признава непоследователността на представените общи статистически данни, но влиянието върху цялостното им тълкуване трябва да се счита за незначително или несъществуващо.

ПРУ разглежда и липсата на причинно-следствена връзка, основана на критериите на Брадфорд-Хил, които са взети предвид и оценени. Никой от представените доводи обаче не отхвърля заключението, основаващо се на резултатите от интраназалните (и перорални) проучвания, които указват повишен риск от рак, свързан с употребата на калцитонин.

Лекарствена безопасност

ПРУ разглежда малкия брой съобщени спонтанни случаи на рак при калцитонин след пускането на пазара. CHMP отбелязва, че малкият брой съобщения не е изненада в тази конкретна ситуация, в която наблюдаваното събитие (т.е. злокачествени заболявания) не е рядко срещано при целевата популация, която от друга страна приема едновременно редица други лекарства и в която рискът нараства с времето, с което намалява вероятността лекарите да установят възможна връзка. Друг фактор, който може да обясни малкия брой съобщения, е фактът, че калцитонин е разрешен за употреба от близо 40 години. Следователно малкият брой случаи на рак при лекуващи се или вече лекувани с калцитонин пациенти, наличен в базите от данни относно безопасността по света, не позволява да се достигне каквото и да било заключение, особено при съпоставяне с данните от клинични изпитвания.

- Обща оценка на съотношението полза/риск

Както вече беше посочено, приема се, че проучването PROOF демонстрира слаба ефикасност на калцитонин при понижаване на риска от вертебрални фрактури. Въпреки това новите доказателства, свързани с риска от рак, влияят върху профила на безопасност на съдържащите калцитонин лекарства.

Данните от метаанализа на проучванията на калцитонин за интраназално приложение показват повишение на риска от рак при пациентите, приемащи калцитонин интраназално, в сравнение с плацебо. Както се очаква, рискът от рак нараства, като се изключат четирите проучвания без събития. Тези данни се подкрепят и от метаанализа на трите проучвания (C2301, C2302 и A2303), извършени с пероралните форми.

Като се признаят възможните ограничения на клиничните изпитвания, включени в анализа, наблюдаваният повишен риск от рак трябва да бъде съпоставен с малката полза от калцитонин.

Общи заключения от процедурата по преразглеждане

Обхватът на преразглеждането е съотношението полза/риск на интраназалната форма на съдържащи калцитонин лекарствени продукти при показанието „лечение на остеопороза за намаляване на риска от вертебрални фрактури“.

Въз основа на съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на съдържащите калцитонин лекарствени продукти за интраназално приложение и като отбелязва становището от заседанието на специалната експертна група, CHMP потвърждава първоначалното си заключение, че ограничената ефикасност при това показание трябва да бъде съпоставена с доказателствата от клиничните изпитвания за повишен риск от рак при продължителна употреба на калцитонин.

Предвид ограничените доказателства за ефикасност, риска от рак при употребата на калцитонин и голямата продължителност на лечение при това показание, съотношението полза/риск на интраназалната форма на калцитонин при лечение на остеопороза с цел намаляване на риска от вертебрални фрактури (единственото показание за тази лекарствена форма) се счита за отрицателно.

Поради това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на съдържащата калцитонин интраназална форма, показана за лечението на остеопороза, вече не е положително при нормални условия, и препоръчва спиране на разрешенията за употреба.

За отмяна на спирането ПРУ трябва да представи (или представят) нови рандомизирани, контролирани данни, които позволяват да се демонстрира по надежден начин, че ползите от съдържащите калцитонин лекарства превишават рисковете от тях при пациенти с остеопороза, като се имат предвид повишеният риск от рак и смъртността от ракови заболявания, свързани с продължителната употреба на калцитонин.

Основания за промяната на условията на разрешението за употреба за инжекционната форма на лекарствените продукти, съдържащи калцитонин

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи калцитонин;
- Комитетът разглежда всички налични данни за ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, съдържащи калцитонин, и по-специално новите данни във връзка с риска от рак.
- Комитетът счита, че данните от клинични проучвания предоставят доказателства за повишен риск от рак при продължителна употреба на калцитонин.
- Поради това Комитетът разглежда съотношението полза/риск на прилаганите инжекционно лекарствени продукти, съдържащи калцитонин, при нормални условия на употреба при всяко едно от разрешените показания и заключава, че:
 - o съотношението полза/риск за лечението на болестта на Paget остава положително, при условие че продължителността на употреба е ограничена до 3 месеца и само при пациенти, които не се повлияват от алтернативни лечения или за които такива лечения не са подходящи, например пациенти с тежко бъбречно увреждане. Продължителността на лечението може да бъде удължена най-много до 6 месеца при извънредни обстоятелства и може да се обмисли периодично повторно лечение.
 - o за предотвратяването на остра загуба на костна тъкан поради внезапна имобилизация, например при пациенти с пресни остеопоротични фрактури, съотношението полза/риск остава положително, при условие че продължителността на употреба е ограничена до 2 седмици, непревишаваща 4 седмици в никакъв случай.
 - o за лечението на хиперкалциемия при злокачествено заболяване съотношението полза/риск остава положително, при условие че продължителността на лечението се ограничава до възможно най-краткия период от време, при прилагане на минималната ефективна доза
- Комитетът счита, че за да се поддържа положително съотношение полза/риск за горните показания, в информацията за продукта следва да бъдат включени допълнителни промени (точка 4.2 Дозировка и начин на приложение, точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции) във връзка с риска от рак.

Поради това Комитетът препоръча изменение на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи калцитонин (инжекционни форми), и съответни промени в информацията за продукта, както са определени в Приложение III на становището на CHMP.

Основания за спиране на разрешението за употреба за интраназалните форми на лекарствени продукти, съдържащи калцитонин

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда сезирането, направено по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи калцитонин;
- Комитетът разглежда всички налични данни за ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, съдържащи калцитонин, и по-специално новите данни във връзка с риска от рак.
- Комитетът счита, че данните от клинични проучвания предоставят доказателства за повишен риск от рак при продължителна употреба на калцитонин.
- В контекста на предходния преглед и при липсата на нови данни за ефикасност Комитетът счита, че назалните форми на лекарствените продукти, съдържащи калцитонин, могат да бъдат ефективни при лечението на установена постменопаузална остеопороза, за да се намали рискът от вертебрални фрактури. При това показание обаче доказателствата за ефикасността на съдържащите калцитонин лекарствени продукти за интраназално приложение остават ограничени.
- Комитетът взема предвид също, че при пациенти с остеопороза лечението с интраназална форма на калцитонин трябва да се прилага на дългосрочна основа.
- С оглед на новите опасения за безопасността във връзка с риска от рак при продължителна употреба и ограничената ефикасност на калцитонин при лечение на остеопороза, Комитетът е на мнение, че съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО съотношението полза/риск при нормални условия на употреба на интраназалните форми на лекарствени продукти, съдържащи калцитонин, не е положително.

Поради това Комитетът препоръча спиране на разрешенията за интраназалната форма на калцитонин.

Условията за отмяната на спирането на разрешения за употреба са изложени в приложение IV на становището.