

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění

**změny podmínek rozhodnutí o registraci injekčních přípravků
obsahujících kalcitonin**

a

**pozastavení rozhodnutí o registraci intranasálních přípravků
obsahujících kalcitonin**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících kalcitonin (viz příloha I)

Kalcitonin je hypokalcemická sloučenina tvořená štítnou žlázou. Hypokalcemické vlastnosti kalcitoninu jsou zprostředkovány především inhibicí kostní resorpce vyvolávané osteoklasty.

Parenterální přípravky obsahující kalcitonin byly v Evropě poprvé schváleny v roce 1973. Od roku 1987 byl kalcitonin rovněž k dispozici ve formě intranasálních přípravků. Kalcitonin je v současné době registrován ve většině evropských členských států.

Injekční kalcitonin je k dispozici ve formě injekčního nebo infuzního roztoku o síle 50, 100 nebo 200 mezinárodních jednotek (IU)/ml. Jedna mezinárodní jednotka odpovídá přibližně 0,2 µg syntetického kalcitoninu z lososa. Tento výrobek lze podávat intramuskulárně, subkutánně nebo intravenózně. Intranasální přípravky jsou k dispozici o síle 100 nebo 200 mezinárodních jednotek (IU)/ml.

Nedávno byl vyvinut nový kalcitoninový přípravek pro perorální podání, který obsahuje peptidový hormon a 5-CNAC (8-(N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl)-aminokaprylová kyselina), a nově vyvinutý stimulátor absorpce gastrointestinálního peptidu. Tento nový perorální přípravek ještě nebyl předložen ke schválení v kterémkoliv z evropských členských států.

V minulosti byly vzneseny obavy ohledně účinnosti přípravku v některých indikacích, což v roce 2000 vedlo k zahájení postupu přezkoumání podle článkem 12 směrnice 75/319/ES (v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES). Po hodnocení dostupných údajů dne 21. listopadu 2002 přijal výbor CHMP (dříve CPMP) stanovisko o příznivém poměru přínosů a rizik injekčního kalcitoninu v následujících indikacích:

- prevence akutní ztráty kostní hmoty v důsledku imobilizace jako např. u pacientů s nedávnými osteoporotickými frakturami,
- Pagetova nemoc,
- hyperkalcemie v důsledku malignity.

U intranasálního kalcitoninu byl poměr přínosů a rizik považován za příznivý pouze v:

- léčbě diagnostikované postmenopauzální osteoporózy směřující ke zmírnění rizika fraktur obratlů. Snížení výskytu fraktur kyčle nebylo prokázáno.

Rozhodnutí Komise ohledně tohoto předchozího postupu přezkoumání bylo vydáno dne 12. června 2003.

Byly vzneseny obavy ohledně možné souvislosti mezi užíváním kalcitoninu a karcinomem prostaty a v různých obdobích hodnoceny. Nicméně tehdejší přezkoumání dostupných dat, které provedly příslušné vnitrostátní orgány, nenaznačilo, že by existoval výše zmíněný kauzální vztah. Tato záležitost byla ale pečlivě monitorována.

V listopadu 2010 byly v průběhu dvou klinických studií nových perorálních přípravků kalcitoninu zaznamenány předběžné závěry týkající se bezpečnosti ve vztahu ke karcinomu prostaty. Na základě těchto nových informací ohledně bezpečnosti požádalo Spojené království Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES o stanovisko, zda má být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující kalcitonin zachováno, změněno, pozastaveno nebo staženo.

Výbor CHMP vyhodnotil v současné době dostupné krátkodobé a dlouhodobé důkazy týkající se účinnosti kalcitoninu ve schválených indikacích (podle rozhodnutí Komise ze dne 12. června 2003) a údaje o riziku rozvoje nádoru v souvislosti s užíváním kalcitoninu z preklinických a klinických studií, spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh, farmakoepidemiologických studií a zveřejněné literatury. Během postupu přezkoumání vzal výbor CHMP v úvahu rovněž údaje předložené třetími stranami.

- **Účinnost**

V současné době schválené indikace byly s ohledem na výsledek předchozího postupu přezkoumání, který byl uzavřen v roce 2003, hodnoceny v rámci současného postupu přezkoumání.

Kromě zveřejněné literatury týkající se používání injekčního kalcitoninu k léčbě hyperkalcemie u malignit je tato indikace dále podložena ustáleným používáním kalcitoninu v klinické praxi.

S ohledem na používání injekčního kalcitoninu v prevenci akutní ztráty kostní hmoty jsou důkazy o účinnosti založeny na publikované literatuře. Výbor CHMP uznal, že v této indikaci byly poskytnuty některé důkazy o účinnosti přípravků, a to především ze studie autorů Tsakalakose *a kol.*

U Pagetovy nemoci byly důkazy o účinnosti založeny na literatuře sestávající z četných drobných studií, přičemž léčba ve většině studií trvala 3 až 18 měsíců. Na základě těchto údajů výbor CHMP potvrdil přínosy injekčního kalcitoninu při krátkodobé léčbě Pagetovy nemoci.

Indikace v prevenci fraktur u osteoporózy je podpořena výsledky z přiměřeně rozsáhlé, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie známé jako studie PROOF (prevence opakování osteoporotických fraktur). Tato stěžejní studie prokázala, že pouze jedna ze zkoumaných dávek - 200 IU kalcitoninu/den - byla spojena se statisticky významným účinkem, ale pro tuto dávku nebyla během analýzy pacientů s alespoň 2 novými frakturami obratlů prokázána statistická významnost. Kromě toho, že ve studii chybí odezva na dávku, jsou její výsledky omezeny rovněž významnými metodologickými nedostatky (chybějící úprava pro mnohonásobné testování a velmi vysoké procento pacientů, kteří přerušili studii). Nicméně i když přehlédneme tato omezení, je celkový klinický přínos kalcitoninu u osteoporózy velmi mírný s absolutním snížením o přibližně 6% a u pacientů s ≥ 1 a ≥ 2 frakturami obratlů o 1,7% ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

- **Bezpečnost**

Během tohoto postupu výbor CHMP zhodnotil dostupné důkazy ohledně rizika rozvoje nádorového onemocnění v souvislosti s užíváním kalcitoninu.

Výsledky nejrozsáhlejší studie provedené s intranasálním kalcitoninem - studie CT320 (rovněž zvané studie PROOF) - poskytují důkazy o zvýšeném riziku rozvoje nádorového onemocnění ve skupině užívající kalcitonin ve srovnání se skupinou užívající placebo i přesto, že hlášené výsledky nedosáhly statistické významnosti (relativní riziko, 95% CI: 1,47 (0,91-2,36)).

Další důkazy o možné souvislosti mezi kalcitoninem a rizikem rozvoje nádorového onemocnění poskytla meta-analýza 17 randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií s intranasálním kalcitoninem, kterou provedl jeden z držitelů rozhodnutí o registraci. Poměr pravděpodobnosti (OR) výskytu nádorového onemocnění v těchto studiích u pacientů léčených

kalcitoninem byl 1,61 (1,11–2,34). Při začlenění studií, ve kterých nebyl hlášen výskyt žádného případu maligního onemocnění, činil odhadovaný OR 2,12. Zvýšení absolutního rizika nádorového onemocnění u pacientů léčených kalcitoninem ve srovnání s placebem v intranasálních studiích dosáhlo 2,36 %. Mezi nejčastěji hlášená nádorová onemocnění v těchto studiích patřily bazocelulární karcinom a karcinom prsu.

Analýzy úmrtnosti odhalily, že v průběhu těchto studií zemřeli v důsledku nádorového onemocnění pouze pacienti léčení kalcitoninem, z čehož vyplývá, že kalcitonin podporuje růst nádoru.

Další důkazy jednoznačné souvislosti mezi kalcitoninem a nádorovým onemocněním vyplývají z analýzy nedávno provedených studií nových perorálních přípravků obsahujících kalcitonin. Dvě z těchto studií byly studie osteoartrity (C2301 a C2302), ve kterých pacienti užívali dávku 0,8 mg dvakrát denně. Třetí byla studie fáze III A2303 nového perorálního přípravku s obsahem kalcitoninu provedená u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

V první z těchto studií (studie C2301) bylo hlášeno statisticky významné zvýšení rizika rozvoje nádorového onemocnění u pacientů léčených kalcitoninem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (poměr výskytu 4,13 (1,67–10,19)). Nejčastěji hlášenou malignitou v této studii byl karcinom prostaty. V důsledku toho byl u všech subjektů mužského pohlaví, které se zúčastnily dvou studií osteoartrity, zahájen intenzivní post-hoc skrínigový program pro karcinom prostaty. Zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění v souvislosti s užíváním kalcitoninu v dalších dvou studiích nového perorálního přípravku nedosáhlo statisticky významného poměru výskytu 1,61 (0,81–3,16) a 1,10 (0,82–1,48) pro studii C2302 a A2303. Mezi možná vysvětlení těchto odlišných výsledků patří nižší dávka kalcitoninu podávaná ve studiích osteoporózy a předčasné ukončení účasti pacientů mužského pohlaví a program intenzivního skrínigu karcinomu prostaty ve druhé studii osteoartrity, který identifikoval další případy a mohl zakrýt možnou nevyváženost výskytu případů nádorových onemocnění v různých léčebných skupinách těchto studií. Ve všech studiích byl u pacientů léčených kalcitoninem ve srovnání s placebem zaznamenán vyšší výskyt malignit. Z meta-analýzy studií nových přípravků navíc vyplývá statisticky významný nárůst míry výskytu u pacientů léčených kalcitoninem, 1,33 (1,035–1,72), podobně jako nárůst výskytu zaznamenaný ve studiích intranasálního přípravku. Úmrtnost na nádorová onemocnění byla v těchto studiích znovu výrazně vyšší u pacientů léčených kalcitoninem ve srovnání s pacienty, kteří byli léčení placebem, 7 případů (37,5%) ve srovnání s 2 případy (10,5%).

Pokud jde o karcinom prostaty, z informací o množství specifického prostatického antigenu (PSA) u všech pacientů mužského pohlaví v prvních dvou studiích osteoartrity C2301 a C2302 vyplývá, že kalcitonin neovlivňuje hladiny PSA. Nicméně pouhá analýza PSA má, jak známo, omezený význam vzhledem k tomu, že hodnoty PSA mohou být kromě karcinomu prostaty ovlivněny dalšími faktory a neobjasňují vyšší výskyt karcinomu prostaty u pacientů léčených kalcitoninem. Z množství publikovaných studií s použitím buněčných linií karcinomu prostaty a zvířecích modelů rovněž vyplývá role kalcitoninu v progresi karcinomu prostaty. Ačkoliv byly tyto studie samy o sobě dosud považovány za nedostatečné pro určení kauzálního vztahu vzhledem k některým významným omezením a nedostatku zásadních důkazů o rizicích pro člověka, s ohledem na nedávno zjištěná data z klinických studií kalcitoninu pravděpodobně získají nový význam.

Rovněž byla analyzována data z farmakovigilanční databáze společnosti Sanofi-Aventis a globální databáze bezpečnosti společnosti Novartis s cílem identifikovat všechny případy zařazené do systému orgánové třídy s benigním, maligním nebo nespecifikovaným nádorovým onemocněním. S ohledem na skutečnost, že většina případů je zdokumentována velmi sporadicky, není stanovení kauzality pro nežádoucí účinek, jako je nádorové onemocnění, založené pouze na spontánních hlášeních možné.

Ze shody výsledků perorálních a intranasálních studií vyplývá, že hlášené účinky mají kauzální souvislost s užíváním kalcitoninu. Většina hlášených případů nádorových onemocnění ve studiích kalcitoninu se vyskytla po 12 měsících léčby. Možným vysvětlením relativně krátkého nástupu je skutečnost, že kalcitonin podporuje spíše než onkogenezi nádorovou progresi, což rovněž vyplývá z publikované literatury zabývající se rolí kalcitoninu u karcinomu prostaty. Nehledě na pravděpodobnost, že kalcitonin podporuje rozvoj nádorového onemocnění, nebyly přesné mechanismy, které vysvětlují výskyt malignit u pacientů léčených kalcitoninem, plně objasněny.

Z poklesu užívání kalcitoninu během posledních let vyplývá, že je omezený zájem pro další zkoumání souvislosti prostřednictvím epidemiologických studií, což by v každém případě bylo obtížné provést a adekvátně kontrolovat všechny možné faktory působící na rozvoj nádorového onemocnění.

Celkově se zdá, že důkazy ze studií intranasálního a perorálního kalcitoninu jsou dostatečné a že užívání kalcitoninu je spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje nádorového onemocnění. To je s největší pravděpodobností způsobeno akcelerací nádorového růstu, což rovněž vyplývá z publikované literatury.

Celkový závěr

- Léčba osteoporózy směřující ke zmírnění rizika fraktur obratlů (intranasální přípravek)

Omezené údaje o účinnosti v této indikaci je nutno porovnat se zvýšeným rizikem rozvoje nádorového onemocnění, jak je prokázáno v analýze studií kalcitoninu. Shodnost údajů z klinických studií poskytuje silný důkaz kauzální souvislosti. Ačkoliv není jistá skutečná míra tohoto rizika, které se zdá být v různých studiích různá, je relativní riziko u pacientů léčených kalcitoninem jednoznačně vyšší ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

S ohledem na omezené důkazy účinnosti, riziko rozvoje nádorového onemocnění v souvislosti s užíváním kalcitoninu a dlouhodobou léčbu vyžadovanou v této indikaci, je poměr přínosů a rizik pro intranasální přípravky s kalcitoninem určené k léčbě osteoporózy s ohledem na zmírnění rizika fraktur obratlů, což je jediná indikace této farmakologické formy, považován za nepříznivý.

- Léčba Pagetovy nemoci (injekční přípravek)

Z předchozí diskuze vyplývá, že účinnost kalcitoninu v léčbě Pagetovy nemoci je omezená a je částečně zdůvodněna jeho dobře známým užíváním a jeho farmakologickou pravděpodobností.

Se zřetelem na obavy týkající se bezpečnosti zastával výbor CHMP názor, že pro tuto indikaci bylo nezbytné omezit cílovou populaci. S ohledem na dostupnost alternativní léčby v této indikaci se výbor CHMP shodl na tom, že by používání kalcitoninu u Pagetovy nemoci mělo být zkráceno na 3 měsíce a omezeno jen na pacienty, kteří neodpovídají na alternativní léčbu nebo u kterých není tato léčba vhodná, např. u pacientů se závažným onemocněním ledvin. Výbor CHMP dospěl k závěru, že za výjimečných okolností, např. u pacientů ohrožených patologickou frakturou, lze trvání léčby prodloužit až na doporučené maximum 6 měsíců. Rovněž bylo odsouhlaseno, že u těchto pacientů lze zvážit pravidelné opakování léčby s ohledem na možné přínosy a souvislost rozvoje nádorového onemocnění s dlouhodobým používáním kalcitoninu.

- Prevence akutní ztráty kostní hmoty v důsledku imobilizace jako např. u pacientů s nedávnými osteoporotickými frakturami (injekční přípravky)

V této indikaci jsou k dispozici pouze omezené důkazy o účinnosti. Krátkodobá povaha určeného užívání kalcitoninu u těchto pacientů má minimalizovat možné riziko rozvoje nádorového onemocnění, a proto je poměr přínosů a rizik považován za příznivý, ale délka léčby by měla být

zkrácena. Doporučená délka trvání léčby je 2 týdny a v žádném případě by neměla překročit 4 týdny.

- Léčba hyperkalcemie u nádorového onemocnění (injekční přípravek)

Účinnost kalcitoninu v této indikaci je podpořena prokázaným používáním kalcitoninu v klinické praxi. S ohledem na charakter indikace v prostředí pokročilého nádoru zůstává poměr přínosů a rizik v této indikaci nadále příznivý.

Opatření k minimalizaci rizik

Za účelem zachování příznivého poměru přínosů a rizik pro injekční přípravky obsahující kalcitonin v těchto indikacích doporučil výbor CHMP změnu informace o přípravku, především v souvislosti s rizikem rozvoje nádorového onemocnění.

Pro sdělení výsledků současného hodnocení rovněž výbor CHMP schválil komunikaci, tj. přímou komunikaci se zdravotníky (DHPC).

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik injekčních přípravků obsahujících kalcitonin určených k léčbě Pagetovy nemoci, hyperkalcemie u malignity a k prevenci akutní ztráty kostní hmoty v důsledku náhlé imobilizace, zůstává nadále příznivý za běžných podmínek použití a za podmínek omezení indikace (u Pagetovy nemoci), zkrácení délky léčby a zařazení upozornění do informace o přípravku.

Výbor rovněž došel k závěru, že poměr přínosů a rizik intranasálních přípravků obsahujících kalcitonin indikovaných v léčbě osteoporózy nadále není příznivý za běžných podmínek používání, a doporučil pozastavení odpovídajících rozhodnutí o registraci.

S ohledem na odvolání pozastavení rozhodnutí o registraci by držitelé rozhodnutí o registraci měli poskytnout nové randomizované kontrolované údaje, které budou jednoznačně prokazovat, že přínosy léčivých přípravků obsahujících kalcitonin překračují rizika u pacientů s osteoporózou s ohledem na zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění a úmrtí v důsledku nádorového onemocnění v souvislosti s dlouhodobým užíváním kalcitoninu.

Postup přezkoumání

Po schválení stanoviska a doporučení výboru CHMP během zasedání výboru CHMP v červenci 2012, byla dne 8. srpna 2012 doručena žádost o přezkoumání od jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci, společnosti Therapicon, která byla zapojena do postupu přezkoumání. Důvody pro přezkoumání byly doručeny dne 22. září 2012. Přezkoumání stanoviska výboru CHMP se týkalo poměru přínosů a rizik intranasální formy přípravku s kalcitoninem v indikaci „*léčba osteoporózy směřující ke zmírnění rizika fraktur obratlů*“.

Mezi vědecky sporné body uvedené v podrobném zdůvodnění držitelů rozhodnutí o registraci patřily aspekty účinnosti, bezpečnostní aspekty týkající se rizika rozvoje nádorového onemocnění (otázky neklinické, farmakovigilance a statistické) a celkové vyhodnocení přínosů a rizik. Závěry, které výbor CHMP vyvodil v reakci na tyto body nadnesené držitelem rozhodnutí o registraci, jsou uvedeny níže.

Výbor CHMP se také dne 6. listopadu 2012 radil se skupinou odborníků, aby zjistil jejich názor na celou řadu otázek.

- Aspekty účinnosti

Výbor CHMP souhlasí s tím, že studie PROOF podporuje účinnost přípravku z hlediska výskytu fraktur obratlů ve skupině s dávkou 200 IU, která odpovídá hodnotě p 0,032, bez statisticky významných změn ve skupinách s nižší (100 IU) a vyšší (400 IU) dávkou. Nicméně výbor CHMP již dříve došel k závěru, že existují obavy týkající se chybějící odpovědi na dávku, a také dalších metodologických omezení.

Držitel rozhodnutí o registraci namítal, že zlepšení minerální kostní denzity (BMD) je menší než účinnost proti frakturám. Výbor CHMP usoudil, že BMD je stále považována za důležitý náhradní marker, u kterého bylo prokázáno mírné, ale statisticky významné zvýšení v porovnání s placebem.

- Bezpečnostní aspekty

Držitel rozhodnutí o registraci se zabýval řadou neklinických a statistických otázek a otázek farmakovigilance souvisejících s posouzením rizika rozvoje nádorového onemocnění při podávání léčivých přípravků obsahujících kalcitonin.

Neklinické aspekty

Výbor CHMP je toho názoru, že na základě výsledků zveřejněných neklinických studií in vitro není možné vyvodit závěry o souvislosti mezi užíváním kalcitoninu a rozvojem nádorového onemocnění. Podle údajů existuje určitá souvislost s karcinomem prostaty, ale tyto výsledky nelze zevšeobecňovat. Nejvýznamnějšími neklinickými studiemi jsou analýzy chronické karcinogenity u potkanů a myši, které ovšem nejsou průkazné z hlediska karcinogenní potenciálu kalcitoninu.

Statistické otázky (meta-analýza)

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž upozornil na určité nedostatky v metodologii metaanalýzy 17 studií s intranasálním kalcitoninem a poskytl data z opakované analýzy. Držitel rozhodnutí o registraci namítá, že studie zahrnuté v metaanalýze neměly definovanou strukturu PICO (populace, terapie, porovnání a výsledek). Výbor CHMP uvádí, že jakákoli metaanalýza provedená z důvodu signálu týkajícího se bezpečnosti je vždy, podle definice, provedená post-hoc, přičemž cílem této analýzy je kvantitativně vyloučit potenciální poškození pacientů. Z tohoto důvodu považuje výbor CHMP použitou metodologii za dostačující.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž zpochybňuje přesvědčivost důkazů dostupných klinických studií, které dokládají účinnost přípravku, a tvrdí, že důkazy nejsou z hlediska bezpečnosti opodstatněné z důvodu zavádějících faktorů. Přestože by tento argument mohl být odůvodněný u observačních studií, výbor CHMP je toho názoru, že potenciální zkreslení v randomizovaných klinických studiích, které by mohlo zvýhodňovat jedno z terapeutických ramen, je nepravděpodobné, protože randomizační postup vytváří dostatečně dobře vyvážené skupiny. I tak výbor CHMP došel k závěru, že existují důkazy zvýšeného rizika rozvoje nádorového onemocnění u léčených jedinců, které se do určité míry shodují – zejména u větších studií.

Držitel rozhodnutí o registraci se domnívá, že vyloučení čtyř studií, v nichž nebyly pozorovány žádné případy nádorového onemocnění, z metaanalýzy, nemá opodstatnění. I když výbor CHMP připouští, že zahrnutí nebo vyloučení jednotlivých studií změní celkový poměr pravděpodobnosti (OR) v různých směrech, je známo, že je rozumné provést několik analýz citlivosti k posouzení váhy výsledků. Rozdíly nejsou považovány za dostatečně přesvědčivé, aby změnily předchozí závěry výboru CHMP ohledně zvýšeného rizika rozvoje nádorového onemocnění u léčivých přípravků obsahujících kalcitonin.

Držitel rozhodnutí o registraci zpochybňuje výsledky metaanalýzy z důvodu použití modelů fixních efektů při heterogenitě studií. Výbor CHMP se domnívá, že i když tento argument může být

odůvodněný u metaanalýz studií s perorálními formami, nelze jej použít u analýzy všech studií s intranasální formou, kde žádná jasná heterogenita není pozorována. Navíc, mimo jakoukoliv diskusi o tom, zda v některých případech bylo či nebylo dosaženo statistické významnosti, je zde evidentní, konzistentní a jasný trend zvýšeného rizika nádorového onemocnění. V této situaci převládá statistickou významnost klinická relevance.

Držitel rozhodnutí o registraci také zdůraznil, že byl použit bodový odhad poměru pravděpodobnosti, který s větší pravděpodobností poskytne statisticky významný výsledek než odpovídající relativní riziko (RR). Nicméně výbor CHMP byl toho názoru, že bez ohledu na to, zda byl použit OR nebo RR, existuje zřejmý signál, který lze dokonce částečně vyvodit i při pohledu na hrubé poměry. Nesoulad v daných souhrnných statistikách je výboru CHMP znám, ale jeho dopad na celkový výklad je třeba považovat za okrajový nebo neexistující.

Držitel rozhodnutí o registraci také rozebírá absenci příčinných souvislostí na základě Bradford-Hillových kritérií, které byly vzaty v úvahu a posuzovány. Avšak žádný z uvedených argumentů nevyvrací závěr odvozený z výsledků studií s intranasálními (a perorálními) formami, které naznačují, že existuje zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění ve spojitosti s použitím kalcitoninu.

Farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci rozebral nízký počet postmarketingových spontánních případů nádorového onemocnění, které byly hlášeny v souvislosti s kalcitoninem. Výbor CHMP uvedl, že nízký počet hlášení není neočekávaný v této konkrétní situaci, kdy předmět šetření (tj. malignity), není neobvyklý v cílové populaci, která současně užívá další léky a kde se riziko časem zvyšuje, což lékařům velmi znesnadňuje stanovit možnou souvislost. Dalším faktorem, který by mohl vysvětlit nízký počet hlášených případů, je fakt, že kalcitonin byl schválen před téměř 40 lety. Proto z velmi nízkého počtu případů nádorového onemocnění u pacientů, kteří jsou nebo byli léčeni kalcitoninem zjištěných v globálních bezpečnostních databázích, nelze vyvodit žádné závěry, zvláště při porovnání s údaji z klinických studií.

- Posouzení celkového poměru přínosů a rizik

Jak již bylo zmíněno dříve, panuje shoda, že studie PROOF prokázala mírnou účinnost kalcitoninu při snižování rizika fraktur obratlů. Nicméně nové důkazy týkající se rizika rozvoje nádorového onemocnění mění bezpečnostní profil léčivých přípravků obsahujících kalcitonin.

Údaje z metaanalýzy studií s intranasálním kalcitoninem nasvědčují zvýšenému riziku rozvoje nádorového onemocnění u pacientů léčených intranasálním kalcitoninem v porovnání s placebem. Jak lze předpokládat, riziko rozvoje nádorového onemocnění je vyšší, pokud se vyloučí čtyři studie, kde k žádným případům nádorového onemocnění nedošlo. Tyto údaje také podporuje metaanalýza tří studií (C2301, C2302 a A2303) s perorálními přípravky.

I když připustíme potenciální omezení klinických studií zahrnutých do analýzy, je třeba pozorované zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění porovnat s mírným přínosem kalcitoninu.

Celkový závěr postupu přezkoumání

Cílem přezkoumání bylo přehodnocení poměru přínosů a rizik intranasální formy léčivých přípravků obsahujících kalcitonin v indikaci „léčba osteoporózy směřující ke zmírnění rizika fraktur obratlů“.

Na základě souhrnu dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících intranasální kalcitonin a zaznamenaného stanoviska ad hoc z jednání expertů potvrdil výbor CHMP svůj původní závěr, že omezená účinnost v této indikaci musí být porovnána s důkazy z klinických studií o zvýšeném riziku rozvoje nádorového onemocnění při dlouhodobém užívání kalcitoninu.

Vzhledem k omezeným důkazům o účinnosti, riziku rozvoje nádorového onemocnění při podávání kalcitoninu, a nutnému dlouhodobému trvání léčby v této indikaci, je poměr přínosů a rizik intranasální formy kalcitoninu v léčbě osteoporózy směřující ke snížení rizika fraktur obratlů, což je jediná indikace u této lékové formy, považován za nepříznivý.

Výbor proto došel k závěru, že poměr přínosů a rizik intranasální formy přípravku obsahujícího kalcitonin, který je indikován k léčbě osteoporózy, již není za normálních podmínek podávání příznivý, a doporučuje pozastavit odpovídající rozhodnutí o registraci.

Aby bylo možné toto pozastavení zrušit, musí držitel(é) rozhodnutí o registraci poskytnout nová randomizovaná data, která jednoznačně prokážou, že přínosy léčivých přípravků obsahujících kalcitonin převyšují jejich rizika u pacientů s osteoporózou, a to s přihlédnutím k vyššímu riziku vzniku nádorového onemocnění a úmrtnosti na nádorová onemocnění při dlouhodobém užívání kalcitoninu.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci injekčních přípravků obsahujících kalcitonin

Vzhledem k tomu že,

- výbor vzal v potaz výsledky postupu přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vedeného ohledně přípravků obsahujících kalcitonin,
- výbor zhodnotil všechna dostupná data týkající se účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících kalcitonin, především nové údaje ohledně souvislosti s rizikem rozvoje nádorového onemocnění,
- výbor byl toho názoru, že data z klinických studií přinesla důkazy o zvýšeném riziku nádorových onemocnění při dlouhodobém užívání kalcitoninu.
- Výbor proto hodnotil poměr přínosů a rizik injekčních přípravků obsahujících kalcitonin za běžných podmínek použití v každé ze schválených indikací a dospěl k závěru, že:
 - pro léčbu Pagetovy nemoci zůstává poměr přínosů a rizik příznivý za předpokladu, že je délka užívání zkrácena na 3 měsíce a pouze u pacientů, kteří neodpovídají na alternativní léčbu, nebo u kterých není tato léčba vhodná, např. u pacientů se závažným onemocněním ledvin. Délku léčby lze za zvláštních okolností prodloužit maximálně na 6 měsíců a lze zvážit pravidelné opakování léčby,
 - v prevenci akutní ztráty kostní hmoty v důsledku náhlé imobilizace, jako u pacientů s nedávnými osteoporotickými frakturami, zůstává poměr přínosů a rizik příznivý za podmínek, že je délka léčby omezena na 2 týdny a v žádném případě nedojde k překročení 4 týdnů,
 - pro léčbu hyperkalcemie u malignit zůstává poměr přínosů a rizik příznivý za podmínek maximálního zkrácení délky léčby za použití minimální účinné dávky.
- Výbor dospěl k závěru, že s ohledem na zachování příznivého poměru přínosů a rizik pro výše uvedené indikace je nutné v informaci o přípravku provést další změny týkající se rizika rozvoje nádorového onemocnění (bod 4.2 Dávkování a způsob podání, bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Proto výbor v souladu se změnami informace o přípravku uvedenými v příloze III stanoviska výboru CHMP doporučil změnu rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících kalcitonin (injekční přípravky).

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci intranasálních přípravků obsahujících kalcitonin

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz výsledky postupu přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vedeného ohledně přípravků obsahujících kalcitonin,
- výbor zhodnotil všechna dostupná data týkající se účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících kalcitonin, především nové údaje ohledně souvislosti s rizikem rozvoje nádorového onemocnění,
- výbor byl toho názoru, že data z klinických studií přinesla důkazy o zvýšeném riziku nádorových onemocnění při dlouhodobém užívání kalcitoninu,
- výbor s ohledem na předchozí hodnocení a na nepřítomnost nových dat týkajících se účinnosti dospěl k závěru, že intranasální léčivé přípravky obsahující kalcitonin mohou být rovněž účinné v léčbě diagnostikované postmenopauzální osteoporózy z hlediska snížení rizika fraktur obratlů. Nicméně důkazy o účinnosti intranasálních léčivých přípravků obsahujících kalcitonin v této indikaci jsou omezené,
- výbor rovněž zohlednil skutečnost, že se u pacientů s osteoporózou podává intranasální léčba kalcitoninem dlouhodobě,
- s ohledem na nové obavy ohledně bezpečnosti v souvislosti s rizikem rozvoje nádorového onemocnění při dlouhodobém používání přípravků a omezené účinnosti kalcitoninu v léčbě osteoporózy dospěl výbor k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES je poměr přínosů a rizik intranasálních léčivých přípravků obsahujících kalcitonin za běžných podmínek použití nepříznivý,

výbor tedy doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci intranasálních přípravků obsahujících kalcitonin.

Podmínky odvolání pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV tohoto stanoviska.