

II lisa

Teaduslikud järeldused ning

kaltsitoniini süstitavate ravimvormide müügilubade tingimuste muutmise

ja

kaltsitoniini intranasaalsete ravimvormide müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused

Kaltsitoniini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kaltsitoniin on hüpokaltseemiline ühend, mida eritab kilpnääre. Hüpokaltseemilisi omadusi vahendatakse peamiselt osteoklastide vahendatava luuresorptsiooni inhibeerimise teel.

Kaltsitoniini parenteraalsetele ravimite müügiluba anti Euroopas esimest korda 1973. aastal. Alates 1987. aastast on kaltsitoniini turustatud intranasaalse ravimvormina. Praegu on kaltsitoniinil müügiluba enamikus Euroopa Liidu liikmesriikides.

Süstivat kaltsitoniini turustatakse süstelahuse või infusioonilahusena kontsentratsioonis 50, 100 või 200 IU/ml. Üks rahvusvaheline ühik (IU) vastab ligikaudu 0,2 µg sünteetilisele lõhekaltsitoniinile. Ravimit tohib manustada intramuskulaarselt, subkutaanselt või intravenoosselt. Intranasaalset ravimvormi turustatakse kontsentratsioonis 100 või 200 IU/ml.

Hiljem on välja töötatud uus kaltsitoniini suukaudne ravimvorm, mis sisaldab peptiidhormooni ja 5-CNAC-d (8-(N-2-hüdroksü-5-kloro-bensoüül)-aminokaprüülhape), mis on hiljuti välja töötatud gastrointestinaalsete peptiidide imendumist soodustav aine. Uue suukaudse ravimvormi kohta ei ole esitatud müügiloa taotlusi Euroopa Liidu üheski liikmesriigis.

Varasemad efektiivsusprobleemid põhinesid teatud näidustustel, mille tulemusena algatati 2000. aastal direktiivi 75/319/EÜ artikli 12 kohane esildis (vastab direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31). Pärast olemasolevate andmete ülevaatamist võttis inimravimite komitee (varem ravimpreparaatide komitee) 21. novembril 2002 vastu otsuse süstitava kaltsitoniini kasulikkuse ja riski soodsa suhte kohta järgmistel näidustustel:

- luukoe akuutse hävimise ennetamine ootamatu immobilisatsiooni korral, näiteks hiljutiste osteoporootiliste luumurdudega patsientidel
- Pageti tõbi
- pahaloomuliste kasvajatega seotud hüperkaltseemia

Intranasaalse kaltsitoniini korral peeti kasulikkuse ja riski suhet soodsaks ainult järgmisel juhul:

- menopausijärgse väljakujunenud osteoporoosi ravi lülisamba lülimurdude riski vähendamiseks. Puusamurdude vähenemist ei ole tõendatud.

Komisjon tegi eelmise esildismenetluse kohta otsuse 12. juunil 2003.

Eri aegadel on tõstatatud ning arutatud küsimusi seoses kaltsitoniini ja eesnäärmevähi võimaliku seosega. Riiklikult pädevad asutused ei leidnud selleks ajaks olemasolevate andmete ülevaatamisel siiski põhjuslikku seost, kuigi jätkati probleemi hoolikat jälgimist.

2010. aasta novembris leiti siiski esialgsed eesnäärmevähiga seotud ohutusjuhtumid kahes kliinilises uuringus, milles kasutati kaltsitoniini uut suukaudset ravimvormi. Uue ohutusteabe alusel küsis Ühendkuningriik direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel inimravimite komitee arvamust, kas kaltsitoniini sisaldavate ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Inimravimite komitee vaatas üle praegu olemasolevad kaltsitoniini lühi- ja pikaajalise efektiivsuse andmed heakskiidetud näidustustel (vastavalt komisjoni 12. juuni 2003 otsusele) ning prekliinilistest uuringutest, turustamisjärgsetest spontaansetest teadetest, farmakoepidemioloogilistest uuringutest ja avaldatud kirjandusest pärineva teabe kaltsitoniini manustamisega seonduva vähiriski kohta.

Inimravimite komitee arutas esildismenetluse ajal ka kolmandate isikute esitatud teavet.

- **Efektiivsus**

Käesolevas esildismenetluses vaadati üle 2003. aastal lõppenud eelmise esildismenetluse tulemusena praegu heakskiidetud näidustused.

Peale avaldatud kirjanduse süstitava kaltsitoniini kasutamise kohta hüperkaltsemia ravis pahaloomuliste kasvaja korral toetab näidustust hästi tõestatud meditsiiniline kasutus.

Süstitava kaltsitoniini kasutamise efektiivsusandmed luukoe akuutse hävimise ennetamisel põhinevad kirjandusandmetel. Inimravimite komitee nõustus, et näidustuse kohta on mõningaid efektiivsusandmeid, peamiselt uuringus Tsalakos *et al.*

Pageti tõve korral põhinevad efektiivsusandmed avaldatud kirjandusel väikese arvu uuringute kohta, kus ravi kestus oli enamasti 3–18 kuud. Nende andmete põhjal kinnitas inimravimite komitee süstitava kaltsitoniini kasulikkust Pageti tõve lühiajalises ravis.

Osteoporoosi korral luumurdude ennetamise näidustust toetavad mõistliku suurusega platseebokontrollitud topeltpimedast uuringust pärinevad tulemused (uuring PROOF, *Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*). Selles keskses registreerimisuuringus selgus, et ainult üks uuritavatest annustest – 200 IU kaltsitoniini ööpäevas – oli seotud statistiliselt olulise toimega, kuid vähemalt 2 uue lülimurruga patsientide analüüsis statistiline olulisus puudus. Peale annuse ravivastuse puudumise on uuringu tulemused piiratud ka oluliste meetodipiirangute tõttu (tulemusi ei saa kohandada mitmestele katsetele, uuringu katkestanud patsientide väga suur osakaal). Isegi kui piiranguid mitte arvestada, näib kaltsitoniini üldine kliiniline kasulikkus osteoporoosi korral olevat väga tagasihoidlik: võrreldes platseeboga oli patsientide ≥ 1 ning ≥ 2 lülisambalüli uue murru absoluutne vähenemine ligikaudu 6% ja 1,7%.

- **Ohutus**

Käesolevas menetluses vaatas inimravimite komitee üle olemasolevad andmed vähiriski kohta kaltsitoniini kasutamisel.

Intranasaaalse kaltsitoniiniga toimunud suurima uuringu CT320 (samuti PROOF-uuring) tulemused näitavad kaltsitoniinirühmas suuremat vähiriski kui platseeborühmas, kuigi teatatud tulemustes puudus statistiline olulisus (suhteline risk, 95% usaldusvahemik: 1,47 (0,91...2,36)).

Ühe müügiloa hoidja korraldatud 17 randomiseeritud kontrollitud topeltpimedada uuringu metaanalüüs pakub kaltsitoniini ja vähiriski võimaliku seose tõendeid. Vähi esinemise riskisuhe uuringutes kaltsitoniiniga ravitud patsientidel oli 1,61 (1,11...2,34). Koos uuringutega, milles pahaloomuliste kasvaja juhtudest ei teatatud, oli hinnanguline riskisuhe 2,12. Vähi absoluutne risk kaltsitoniiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes oli intranasaalsetes uuringutes 2,36%. Pahaloomulistest kasvajatest esines uuringutes kõige sagedamini basaarakulist vähki ja rinnavähki.

Lisaks näitas suremuse analüüs, et uuringute jooksul surid vähki ainult kaltsitoniiniga ravitud patsiendid, mis viitab, et kaltsitoniin kiirendab tuumori kasvu.

Andmeid kaltsitoniini ja vähi positiivse seose kohta lisas ka suukaudse ravimvormi uuringute hiljutine analüüs. Uuringutest kaks olid osteoartriidi uuringud (C2301 ja C2302), milles patsiendid said kaltsitoniini 0,8 mg kaks korda ööpäevas. Kolmas oli uuring A2303, kaltsitoniini uue suukaudse ravimvormi III faasi uuring menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel.

Esimeses uuringus (C2301) teatati statistiliselt oluliselt suuremast vähiriskist kaltsitoniiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga (esinemussuhe 4,13 (1,67...10,19)). Kõige sagedam uuringus esinenud pahaloomuline kasvaja oli eesnäärmevähk. Selle tulemusena kaasati osteoartriidi mõlema

uuringu kõik meesosalejad eesnäärmevähi intensiivsesse *post hoc*-sõeluuringuprogrammi. Kaltsitoniiniga kaasneva vähi suurenenud risk teises kahes uue suukaudse ravimvormi uuringus ei olnud statistiliselt oluline, uuringute C2302 ja A2303 esinemussuhe oli vastavalt 1,61 (0,81...3,16) ja 1,10 (0,82...1,48). Lahknevate tulemuste võimalikud selgitused on näiteks väiksem annus osteoporoosi uuringus ja meesosalejate enneaegne uuringust lahkumine ning teise osteoartriidi uuringu intensiivne eesnäärmevähi sõeluuringuprogramm, milles tuvastati veel juhte ja mis võis varjata võimalikku vähijuhtude tasakaalustamatust eri ravirühmade vahel. Kõigis uuringuis esines siiski pahaloomuliste kasvaja juhtumeid kaltsitoniiniga ravitud patsiendirühmas rohkem kui platseeborühmas. Samuti tõendas uue ravimvormi uuringute metaanalüüs esinemussuhte statistiliselt olulist suurenemist kaltsitoniiniga ravitud patsientidel: 1,33 (1,035...1,72), mis sarnanes intranasaalsete ravimvormide uuringutes täheldatud suurenemisega. On oluline, et suremus vähi tõttu oli nendes uuringutes kaltsitoniinirühmas oluliselt suurem kui platseeborühmas: vastavalt 7 juhtu (37,5%) ja 2 juhtu (10,5%).

Seoses eesnäärmevähiga näitasid osteoartriidi kahes esimeses uuringus (C2301 ja C2302) kõigil meespatsientidel eesnäärmevähivastase antigeeni (PSA) sisalduse andmed, et kaltsitoniin PSA-sisaldust ei mõjuta. PSA analüüs omaette on siiski piiratud väärtusega, sest on teada, et PSA-sisaldust võivad peale eesnäärmevähi mõjutada ka muud tegurid ning see ei saa seletada eesnäärmevähi suuremat esinemust kaltsitoniiniga ravitud patsientidel. Ka paljudes eesnäärmevähi rakuliine ja loomudeleid kasutanud avaldatud uuringutes on oletatud, et kaltsitoniinil on teatud roll eesnäärmevähi progresseerumises. Kuigi mõne olulise piirangu ja inimriski kindlate andmete puudumise tõttu ei ole seni peetud neid uuringuid eraldi piisavaks, et väita põhjusliku seose olemasolu, annavad kaltsitoniini kliiniliste uuringute uued andmed neile uue tähenduse.

Samuti analüüsiti andmeid, mis pärinesid Sanofi-Aventise ravimiohutuse järelevalve andmebaasist ja Novartise ülemaailmsest ohutuse andmebaasist, et leida kõik healoomuliste kasvaja, pahaloomuliste kasvaja ning kindlaksmäärata organsüsteemi klassi (SOC) juhud. Arvestades, et enamik juhte oli väga halvasti dokumenteeritud, ei ole sellise kõrvalnähu nagu vähi põhjuslikkuse määramine ainult spontaansete teadete alusel mõistlik.

Tulemuste järjepidevus suukaudsete ja intranasaalsete ravimvormide uuringutes viitab, et teatatud juhud on põhjuslikult seotud kaltsitoniiniga. Enamik kaltsitoniini uuringutes teatatud vähijuhtudest esines 12 kuud pärast ravi. Suhteliselt lühikese algusaja võimalik seletus on, et kaltsitoniin soodustab pigem kasvaja progresseerumist kui onkogeneesi, mida on samuti oletatud avaldatud kirjanduses, kus käsitletakse kaltsitoniini rolli eesnäärmevähi tekkimisel. Vaatamata tõenäosusele, et kaltsitoniin soodustab vähki, ei ole täpset mehhanismi, mis seletaks pahaloomuliste kasvaja suurenenud esinemissagedust kaltsitoniiniga ravitud patsientidel, veel siiski täielikult välja selgitatud.

Kaltsitoniini vähesem kasutamine viimastel aastatel viitab, et seose edasised uurimisvõimalused epidemioloogiliste uuringute abil on vähesed, uuringuid on igal juhul keerukas korraldada ja piisavalt kontrollida kõiki võimalikke kaasuvaid vähitegureid.

Üldiselt näib, et on piisavalt järjepidevaid andmeid kaltsitoniini intranasaalsete ja suukaudsete ravimvormide uuringutest, et kaltsitoniin on seotud suurenenud vähiriskiga. Kõige tõenäolisem mehhanism on tuumori kasvu kiirenemine, mida on oletatud ka avaldatud kirjanduses.

Üldine järeldus

- Osteoporoosi ravi lüüsimise riski vähendamiseks (intranasaalne ravimvorm)

Näidustuse piiratud efektiivsusandmeid tuleb võrrelda suurenenud vähiriskiga, mida on tõendatud kaltsitoniini uuringute analüüsis. Kliiniliste uuringute andmete järjepidevus viitab tugevale põhjuslikule seosele. Isegi kui riski tegelik suurus (eri uuringutes erinev) ei ole päris selge, on suhteline risk kaltsitoniinipatsientidel järjepidevalt suurem kui platseebopatsientidel.

Arvestades piiratud efektiivsusandmeid, kaltsitoniini kasutamise seotud vähiriski ja näidustuse jaoks vajalikku pikaajalist ravi, peetakse intranasaalse kaltsitoniini ravimvormi kasulikkuse ja riski suhet osteoporoosi ravis lüüsisamba lüüsimurdu riski vähendamisel (selle ravimvormi ainus näidustus) negatiivseks.

- Pageti tõve ravi (süstitav ravimvorm)

Nagu mainitud, on kaltsitoniini efektiivsus Pageti tõve korral piiratud ning osaliselt valideeritud hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse ja farmakoloogilise põhjendatusega.

Ohutusprobleemide tõttu oli inimravimite komitee arvamisel, et näidustuse jaoks on vaja sihtpopulatsiooni piirata. Kaaludes näidustuse muid ravivõimalusi, nõustus inimravimite komitee, et kaltsitoniini kasutamine Pageti tõve korral peab piirduma 3 kuuga ja ainult patsientidega, kellel muud ravimeetodid ei tekita ravivastust või kelle jaoks need ei sobi, näiteks raske neerukahjustusega patsiendid. Erandlike asjaolude ilmnemisel, näiteks patoloogilise luumurru riski korral, nõustus inimravimite komitee, et ravi kestust võib pikendada soovitatava maksimumini 6 kuud. Samuti leppis komitee kokku, et neil patsientidel võib kaaluda perioodilist kordusravi, arvestades võimalikku kasulikkust ja seost vähiga pikaajalisel kaltsitoniini kasutamisel.

- Luukoe akuutse hävimise ennetamine ootamatu immobilisatsiooni korral, nt hiljutiste osteoporootiliste luumurdudega patsiendid (süstitav ravimvorm)

Näidustuse kohta on olemas ainult piiratud efektiivsusandmed. Eeldatakse siiski, et kaltsitoniini kasutamise lühiajalisus vähendab patsientidel võimalikku vähiriski, ning seetõttu peetakse kasulikkuse ja riski suhet positiivseks, kuid ravi kestus peab olema piiratud. Ravi soovitatav kestus on 2 nädalat ega tohi mingil juhul ületada 4 nädalat.

- Pahaloomulise kasvajaga seotud hüperkaltseemia ravi (süstitav ravimvorm)

Kaltsitoniini efektiivsust sellel näidustusel toetab kaltsitoniini hästi tõestatud meditsiiniline kasutus. Kaaludes näidustuse laadi kaugelearenenud vähi korral, peetakse näidustuse korral kasulikkuse ja riski suhet siiski positiivseks.

Riski minimeerimise meetmed

Kasulikkuse ja riski positiivse suhte säilitamiseks kaltsitoniini sisaldavate ravimite süstitava ravimvormi näidustustel soovib inimravimite komitee peamiselt seoses vähiriskiga muuta ravimeetodit.

Inimravimite komitee kinnitas ka tervishoiutöötajate teatise, milles edastatakse käesoleva läbivaatamise lõpptulemused.

Kasulikkuse ja riski suhe

Inimravimite komitee järeldas, et Pageti tõve ja pahaloomulise kasvajaga seotud hüperkaltseemia raviks ning ootamatu immobilisatsiooni tõttu tekkida võiva luukao akuutse hävimise ennetamiseks näidustatud kaltsitoniini sisaldavate süstitavate ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe on normaalsetes kasutustingimustes positiivne, arvestades ravimeetodisse lisatavaid näidustuse piiranguid (Pageti tõve korral), ravi kestuse piiramist ja hoiatusi.

Komitee järeldas ka, et osteoporoosi raviks näidustatud kaltsitoniini sisaldava intranasaalse ravimvormi kasulikkuse ja riski suhe ei ole normaalsetes kasutustingimustes positiivne, ning soovib asjaomased müügiload peatada.

Peatamise lõpetamiseks peavad müügiload hoidjad esitama uued randomiseeritud kontrollitud andmed, mis tõendavad hästi, et kaltsitoniini sisaldavate ravimite kasulikkus on osteoporoosiga patsientidel suurem kui riskid, ning et võetakse arvesse kaltsitoniini pikaajalise kasutamise seotud suurenenud vähiriski ja vähi tõttu suurenenud suremusrisiki.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuste ja soovitude vastuvõtmist juuli 2012 koosolekul laekus 8. augustil 2012 müügiloa hoidjalt ja esildismenetlusse kaasatud ettevõttelt Therapicon taasläbivaatamise taotlus. Taasläbivaatamise põhjendused laekusid 22. septembril 2012. Inimravimite komitee arvamuse taasläbivaatamine oli seotud intranasaalse kaltsitoniini ravimvormi kasulikkuse ja riski suhtega ning käsitles näidustust „osteoporoosi ravi lülisamba lülimurdude riski vähendamiseks”.

Müügiloa hoidja esitatud üksikasjalike põhjenduste teaduslikud punktid olid muu hulgas efektiivsuse ja ohutuse aspektid seoses vähiriskiga (mittekliinilised, ravimiohutuse järelevalve ja statistikaküsimused) ning üldine kasulikkuse ja riski suhte hinnang. Müügiloa hoidja tõstatatud küsimustele vastavad inimravimite komitee järeldused on esitatud allpool.

Inimravimite komitee pidas 6. novembril 2012 mitmes küsimuses nõu ka eksperdirühmaga.

- Efektiivsus

Inimravimite komitee nõustus, et uuring PROOF toetab kaltsitoniini efektiivsust lülisamba lülimurdude esinemissageduse osas 200 IU annuse rühmas ($p = 0,032$) ning puuduvad statistiliselt olulised muutused väiksema (100 IU) ja suurema (400 IU) annuse rühmades. Nagu inimravimite komitee juba varem järeldas, esinevad siiski kahtlused seoses annuse ravivastuse puudumisega uuringus ja uuringus esinevate muude metodoloogiliste piirangutega.

Müügiloa hoidja väitis, et luu mineraaltiheduse (BMD) suurenemine alahindab efektiivsust luumurdude suhtes. Inimravimite komitee leidis, et luu mineraaltihedus on endiselt oluline asendusmarker, mis on näidanud mõõdukalt, aga statistiliselt olulist mineraaltiheduse suurenemist võrreldes platseeboga.

- Ohutus

Müügiloa hoidja nimetas mitut mittekliinilist, ravimiohutuse järelevalve ja statistikaküsimust seoses inimravimite komitee hinnatud vähiriskiga kaltsitoniini sisaldavate ravimite kasutamisel.

Mittekliinilised aspektid

Inimravimite komitee oli arvamusel, et avaldatud mittekliiniliste *in vitro* uuringute tulemuste põhjal ei saa järeldada kaltsitoniini ja vähi progresseerumise seost. Andmed viitavad, et on olemas teatud seos eesnäärmevähi tekkega, kuid neid tulemusi ei saa üldistada. Kõige asjakohasemad mittekliinilised uuringud on rottide ja hiirtega toimunud kantserogeensusuuringud, mis ei tõesta lõplikult kaltsitoniini kantserogeenset potentsiaali.

Statistikaküsimused (metaanalüüs)

Müügiloa hoidja tõstas mõne küsimuse seoses kaltsitoniini intranasaalse ravimvormi 17 uuringu metaanalüüsi metodoloogiliste puudustega ja esitas uue andmeanalüüsi. Müügiloa hoidja väitel puudus metaanalüüsiga hõlmatud uuringutes PICO (populatsioon, interventsioon, võrdlemine ja tulemused) määratlus. Inimravimite komitee märkis, et mis tahes ohutusteate alusel korraldatud metaanalüüs toimub määratluse järgi alati järelanalüüsina ja sellise analüüsi eesmärk on kvantitatiivselt välistada teatud võimalik oht patsientidele. Selle eesmärgi tõttu hindas inimravimite komitee kasutatava metodoloogia piisavaks.

Müügiloa hoidja kahtles ka ravimi efektiivsust tõendavate olemasolevate kliiniliste uuringute tulemuste kehtivuses, väites, et häirivate tegurite tõttu ei saa tulemusi kasutada ohutuse hindamiseks. Kuigi see argument võib kehtida vaatlusuuringute kohta, on inimravimite komitee arvamusel, et võimalikud randomiseeritud kliiniliste uuringute kõrvalekalded, mis võiksid eelistada üht raviviisi, on ebatõenäolised, sest randomiseerimine tagab piisavalt hästi tasakaalustatud rühmade koostamise.

Inimravimite komitee järeldas, et ravimit saanud patsientidel suurenenud vähiriski tõendavad andmed on sellele vaatamata olemas ja need on järjepidevad, eelkõige suurtes uuringutes.

Müügiloa hoidja arvates ei ole metaanalüüsist väljajätmine põhjendatud neljas uuringus, kus vähijuhtumeid ei esinenud. Kuigi inimravimite komitee tunnistab, et üksikuuringute kaasamine või väljajätmine muudab üldist riskisuhet (OR) eri suundades, on teada, et tulemuste üheseks tõlgendamiseks on vaja teha mitu tundlikkusanalüüsi. Erinevusi ei ole peetud piisavalt veenvateks, et need muudaksid inimravimite komitee varasemat järeldust seoses vähiriskiga kaltsitoniini sisaldavate ravimite kasutamisel.

Müügiloa hoidja kahtles metaanalüüsi tulemustes, sest kasutatud oli fikseeritud toimete mudeleid heterogeensuse tingimustes. Inimravimite komitee leiab, et kuigi see argument võib kehtida suukaudsete ravimvormide kliiniliste uuringute metaanalüüsides kohta, ei saa seda toetada intranasaalsete ravimite uuringute analüüsi korral, sest nendes selge heterogeensus puudus. Sellele lisaks, puutumata arutellu, kas mõnel juhul on statistiline olulisus tõendatud või mitte, on tõendatud vähiriski suurenemise järjepidevat ja selget suundumust. Sellises olukorras on kliiniline olulisus statistilisest olulisusest tähtsam.

Müügiloa hoidja märkis ka, et kasutatud on riskisuhete punkthinnangut, mis kinnitab olulisust suurema tõenäosusega kui suhteline risk. Inimravimite komitee on siiski seisukohal, et olenemata sellest, kas kasutatakse riskisuhet või suhtelist riski, on signaal ilmne ja seda saab osaliselt hinnata isegi ainult esialgsete tulemuste alusel. Inimravimite komitee teab esitatud kokkuvõtliku statistika vastuolusid, aga nende mõju tulemuste üldisele tõlgendamisele tuleb pidada väga väikeseks või üldse puudevaks.

Müügiloa hoidja mainib ka, et arvestatud ja hinnatud Bradfordi-Hilli kriteeriumidel põhinev põhjuslikkus puudub. Samas ei kummuta kumbki esitatud argumentidest intranasaalsete (ja suukaudsete) ravimvormide uuringute tulemuste alusel tehtud järeldust, et kaltsitoniini kasutamisega on seotud suurenenud vähirisk.

Ravimiohutuse järelevalve

Müügiloa hoidja arvates oli kaltsitoniiniga seotud turustamisjärgsete spontaansete vähijuhtude arv väike. Inimravimite komitee märkis, et juhtumite jälgimise konkreetsetes olukorras (pahaloomulised kasvaja) on teadete väike arv sihtrühmas tavaline, sest sihtrühm kasutab samal ajal ka mitmeid teisi ravimeid. Aja jooksul risk suureneb ja arstidel ei ole tõenäoliselt võimalik põhjuslikke seoseid leida. Teadete väikest arvu võib selgitada ka see, et kaltsitoniinil on olnud müügiluba peaaegu 40 aastat. Sel põhjusel ei saa vähese arvu vähijuhtumitega patsientide alusel, keda ravitakse või on ravitud kaltsitoniiniga ja kelle andmed on ohutusandmebaasides, teha ühtki järeldust, eriti kui tasakaalustamiseks kasutatakse kliiniliste uuringute andmeid.

- Üldise kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Nagu mainitud eespool, nõustutakse sellega, et uuring PROOF tõendab kaltsitoniini mõõdukat efektiivsust lülisamba lülimurdude riski vähendamisel. Samas muudavad uued vähiriskiga seotud andmed kaltsitoniini sisaldavate ravimite ohutusprofiili.

Kaltsitoniini intranasaalsete ravimvormide uuringute metaanalüüsides andmed viitavad kaltsitoniiniga ravitud patsientidel esinevale suuremale vähiriskile kui platseebot saanud patsientidel. Nagu võib eeldada, on vähirisk suurem, kui välistada neli vähijuhtudeta uuringut. Neid andmeid toetavad ka suukaudsete ravimvormide 3 uuringu (C2301, C2302 ja A2303) metaanalüüsid.

Analüüsi kaasatud kliiniliste uuringute võimalike piirangute tõttu ei ole vähiriski täheldatud suurenemine tasakaalus kaltsitoniini mõõduka kasulikkusega.

Taasläbivaatamise menetluse üldine järeldus

Taasläbivaatamise eesmärk oli hinnata kaltsitoniini sisaldavate intranasaalsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhet näidustusel „osteoporoosi ravi lülisamba lülimurdude riski vähendamiseks”.

Lähtudes kõigist kaltsitoniini sisaldavate intranasaalsete ravimite ohutuse ja efektiivsuse andmetest ning võttes teadmiseks ajutise eksperdirühma arvamuse, kinnitab inimravimite komitee oma esialgset järeldust, et näidustuse piiratud efektiivsusandmed ei ole tasakaalus kliiniliste uuringute andmetega, mis tõendavad, et kaltsitoniini pikaajaline kasutamine on seotud vähiriski suurenemisega.

Arvestades piiratud efektiivsusandmeid, kaltsitoniini kasutamisega seotud vähiriski ja näidustuse jaoks vajaliku ravi pikka kestust, peetakse kaltsitoniini intranasaalse ravimvormi kasulikkuse ja riski suhet osteoporoosi ravis lülisamba lülimurdude riski vähendamisel (selle ravimvormi ainus näidustus) negatiivseks.

Komitee järeldas seetõttu, et osteoporoosi raviks näidustatud kaltsitoniini sisaldava intranasaalse ravimvormi kasulikkuse ja riski suhe ei ole normaalsetes kasutamistingimustes enam positiivne, ning soovib asjaomased müügiloa peatada.

Peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama uued randomiseeritud kontrollitud uuringute andmed, mis tõendavad hästi, et kaltsitoniini sisaldavate ravimite kasulikkus on osteoporoosiga patsientidel suurem kui riskid, arvestades kaltsitoniini pikaajalise kasutamisega seotud suurenenud vähiriski ja vähi tõttu suurenenud suremusriski.

Süstitavate kaltsitoniini sisaldavate ravimite müügiloa tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise kaltsitoniini sisaldavate ravimite kohta;
- komitee hindas kaltsitoniini sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse kõiki olemasolevaid andmeid, eelkõige uusi andmeid seoses vähiriskiga;
- komitee on arvamusel, et kliiniliste uuringute andmed tõendavad, et kaltsitoniini pikaajaline kasutamine on seotud vähiriski suurenemisega;
- komitee hindas seetõttu kaltsitoniini sisaldavate süstitavate ravimite kasulikkuse ja riski suhet normaalsetes kasutamistingimustes igal müügiloa näidustusel ning järeldas järgmist:
 - Pageti tõve ravis on kasulikkuse ja riski suhe positiivne, kui kasutamise kestus piirdub 3 kuuga ning ravimit kasutatakse ainult patsientidel, kellel muud ravimeetodid ei tekita ravivastust või kelle jaoks need ei sobi, näiteks raske neerukahjustusega patsiendid. Ravi kestust võib erandlike asjaolude ilmnemisel pikendada maksimaalselt 6 kuuni ja kaaluda võib perioodilist kordusravi.
 - Luukoe akuutse hävimise ennetamisel ootamatu immobilisatsiooni korral, nt hiljutiste osteoporoosiliste luumurdudega patsientidel, on kasulikkuse ja riski suhe positiivne, kui kasutamise kestus piirdub 2 nädalaga ega ületa mingil juhul 4 nädalat.
 - Pahaloomulise kasvajaga seotud hüperkaltseemia ravis on kasulikkuse ja riski suhe positiivne, kui ravi kestus piirdub lühima võimaliku ajaga ja kasutatakse minimaalset efektiivset annust.
- Inimravimite komitee leidis, et kasulikkuse ja riski positiivse suhte säilitamiseks nendel näidustustel tuleb teha ravimiteabes (lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis”, lõik 4.4

„Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel” ning lõik 4.8 „Kõrvaltoimed”) muudatused seoses vähiriskiga.

Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee muuta kaltsitoniini sisaldavate ravimite (süstitavate ravimvormide) müügiluba ja ravimiteavet, nagu on kirjeldatud inimravimite komitee arvamuse III lisas.

Intranasaalsete kaltsitoniini sisaldavate ravimite müügiloa peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise kaltsitoniini sisaldavate ravimite kohta;
- komitee hindas kaltsitoniini sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse kõiki olemasolevaid andmeid, eelkõige uusi andmeid seoses vähiriskiga;
- komitee on arvamusel, et kliiniliste uuringute andmed tõendavad, et kaltsitoniini pikaajaline kasutamine on seotud vähiriski suurenemisega;
- eelmise ülevaate ja uute efektiivsusandmete puudumise tõttu leidis inimravimite komitee, et kaltsitoniini sisaldavad intranasaalsed ravimid võivad olla efektiivsed menopausijärgse väljakujunenud osteoporoosi ravis lülisamba lülimurdude riski vähendamiseks; sellel näidustusel on kaltsitoniini sisaldavate intranasaalsete ravimite efektiivsuse kohta siiski üksnes piiratud andmed;
- komitee arvestas ka, et osteoporoosiga patsientidel tuleb intranasaalset kaltsitoniini manustada pikka aega;
- arvestades uusi ohutusprobleeme seoses vähiriskiga pikaajalisel kasutamisel ja kaltsitoniini piiratud efektiivsust osteoporoosi ravis, on inimravimite komitee arvamusel, et direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt ei ole kaltsitoniini sisaldavate ravimite intranasaalsete ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe normaalsetes kasutustingimustes positiivne.

Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee kaltsitoniini intranasaalsete ravimvormide müügiload peatada.

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused on arvamuse IV lisas.