

II. melléklet

Tudományos következtetések és

a kalcitonin injektálható készítményeire vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások

és

az intranazális kalcitonin készítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Tudományos következtetések

A kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A kalcitonin a pajzsmirigy által termelt vegyület, amely csökkenti a kalcium szintjét. Kalciumszint-csökkentő hatását elsősorban az oszteoklasztok által közvetített csontreszorpció gátlása útján fejti ki.

A parenterális kalcitonin készítményeket 1973-ban engedélyezték először Európában. 1987 óta a kalcitonin intranazális készítményként is elérhető. A kalcitonin jelenleg az európai tagállamok többségében engedéllyel rendelkezik.

Az injektálható kalcitonin 50, 100 vagy 200 Nemzetközi Egység (NE)/ml koncentrációjú injekciós vagy infúziós oldat formájában elérhető. Egy NE megközelítőleg 0,2 µg szintetikus lazac kalcitoninnak felel meg. A termék intramuszkulárisan, szubkután úton vagy intravénásan alkalmazható. Az intranazális készítmény 100 vagy 200 Nemzetközi Egység (NE)/ml koncentrációjú oldat formájában elérhető.

A közelmúltban kifejlesztettek egy új orális kalcitonin készítményt is, amely a peptidhormonból és a peptidek tápcsatornából történő felszívódását fokozó, újonnan felfedezett 5-CNAC-ból (8-(N-2-hidroxi-5-klór-benzoil)-amino-kapriksav) áll. Ezt az új orális készítményt az EU tagállamok egyikében sem nyújtották be engedélyezésre.

Korábban aggályok merültek fel bizonyos javallatok hatásosságával kapcsolatban, aminek eredményeképpen 2000-ben a 75/319/EK irányelv 12. cikkelye (amely megfelel a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelyének) szerinti betérjesztést indítottak. A rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatát követően a CHMP (korábban CPMP) 2002. november 21-én elfogadta az injektálható kalcitonin kedvező előny-kockázat profiljára vonatkozó véleményt az alábbi javallatokban:

- hirtelen fellépő mozgásképtelenség okozta akut csontvesztés megelőzésére, pl. nemrégiben csonttörést szenvedett csonttritkulásos betegek esetében
- Paget-kór
- daganatok okozta hiperkalcémia

Az intranazális kalcitonin esetében az előny-kockázat profilt kizárólag az alábbi javallatban tekintették kedvezőnek:

- kialakult posztmenopauzás oszteoporózis kezelése a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából. A csípőtáji töréseket csökkentő hatását nem bizonyították.

Ennek a korábbi betérjesztési eljárásnak az ügyében 2003. június 12-én adták ki a bizottsági határozatot.

A kalcitonin és a prosztatatarák közötti lehetséges kapcsolat miatt aggályok merültek fel és kerültek megfontolásra több időpontban. A nemzeti illetékes hatóságok elvégezték az adott időpontokban rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatát, amely nem mutatott ok-okozati összefüggést. A kérdést azonban szoros ellenőrzés alatt tartották.

2010 novemberében megállapították a prosztatatarákkal kapcsolatos előzetes biztonságossági eredményeket a kalcitonin új orális készítményével végzett két klinikai vizsgálat során. Az új biztonságossági információk alapján az Egyesült Királyság a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelye értelmében kikérte az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) véleményét,

hogy a kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A CHMP felülvizsgálta a (2003. június 12-i bizottsági döntés értelmében) engedélyezett javallatokban alkalmazott kalcitonin rövid és hosszú távú hatásosságáról rendelkezésre álló bizonyítékokat, valamint a preklinikai vizsgálatokból, klinikai vizsgálatokból, forgalomba hozatal utáni spontán jelentésekből, farmakoepidemiológiai vizsgálatokból és a publikált szakirodalomból származó adatokat a kalcitonin rákkeltő kockázatára vonatkozóan. A CHMP harmadik felek által benyújtott információkat is figyelembe vett a betérjesztési eljárás során.

- **Hatásosság**

A korábbi – 2003-ban lezárt – betérjesztési eljárás kimenetele alapján jelenleg engedélyezett javallatokat felülvizsgálták a jelen eljárás során.

A malignus eredetű hiperkalcémia kezelésére alkalmazott injektálható kalcitoninnal kapcsolatos publikált szakirodalom mellett ezt az indikációt a klinikai gyakorlatban bevett használata is támogatja.

Az akut csontvesztés megelőzésére alkalmazott injektálható kalcitoninra vonatkozóan a hatásosság bizonyítéka a publikált szakirodalmon alapul. A CHMP elfogadta, hogy ebben a javallatban benyújtottak bizonyos mennyiségű bizonyítékot, főként a Tsakalakos és *mtsai* által végzett vizsgálat formájában.

A Paget-kór vonatkozásában a hatásosság bizonyítéka néhány kisebb, a legtöbb esetben 3–18 hónapos kezelési időtartamot alkalmazó vizsgálat publikált szakirodalmán alapul. Az adatok alapján a CHMP megerősítette az injektálható kalcitonin előnyeit a Paget-kór rövid távú kezelésében.

Az oszteoporózis okozta törések megelőzésére vonatkozó javallatot alátámasztják egy nagyobb méretű, kettős-vak, placebo-kontrollos, PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures, Oszteoporotikus törések megismétlődésének megelőzése) néven ismert vizsgálat eredményei. Ez a pivotális vizsgálat azt mutatta, hogy csak a vizsgált dózisok egyike, a 200 NE kalcitonin/nap járt statisztikailag szignifikáns hatással, bár ennek a dózishoz az esetében nem érték el a statisztikai szignifikanciát, amikor legalább 2 új csigolyatörésben szenvedő beteget elemeztek. Azon túl, hogy hiányzott a dózis-válasz, a vizsgálat eredményeit fontos módszertani hiányosságok is korlátozták (nem végeztek korrekciót a többszörös tesztelésre nézve, és a betegek nagyon magas százaléka szakította meg a vizsgálatot). Még abban az esetben is, ha a fenti korlátozásokat figyelmen kívül hagyjuk, az oszteoporózis kezelésére alkalmazott kalcitonin általános klinikai előnye nagyon mérsékeltnak tűnik, mert az ≥ 1 , ill. ≥ 2 új csigolyatörésben szenvedő betegeknél megközelítőleg 6%, ill. 1,7% abszolút csökkenést mértek a placebóval kezelt betegekhez képest.

- **Biztonságosság**

A jelen eljárás során a CHMP felülvizsgálta a kalcitonin alkalmazásához kapcsolódó rákkeltő kockázatra vonatkozó rendelkezésre álló bizonyítékokat.

Az intranazális kalcitoninnal végzett legnagyobb vizsgálat, a CT320 (másik nevén a PROOF vizsgálat), némi bizonyítékkal szolgál arra, hogy a kalcitonin karban magasabb a daganatos megbetegedés kockázata a placebo-karhoz viszonyítva, bár a jelentett eredmények nem érték el a statisztikai szignifikanciát (relatív kockázat, 95%KI: 1,47 [0,91–2,36]).

A kalcitonin és a daganatos megbetegedés kialakulásának kockázata közötti lehetséges összefüggés további bizonyítéka a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett 17 randomizált, kontrollos, kettős-vak, intranazális kalcitonint alkalmazó vizsgálat metaanalíziséből származik. A kalcitoninnal kezelt betegek körében végzett fenti vizsgálatokban a daganatos betegségek incidenciájára vonatkozó esélyhányados (odds ratio, OR) 1,61 (1,11–2,34) volt. Ha figyelembe vesszük azokat a vizsgálatokat, amelyekben nem számoltak be rosszindulatú elváltozásokról, a becsült OR 2,12. Az intranazális alkalmazást értékelő vizsgálatokban a kalcitoninnal kezelt betegeknél a daganatos megbetegedés abszolút kockázatának növekedése 2,36% volt a placebóval kezeltékhez képest. Ezekben a vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett daganatok a basalsejtes karcinóma és az emlőrák voltak.

Továbbá, a mortalitási elemzés kimutatta, hogy kizárólag kalcitoninnal kezelt betegek haltak meg a vizsgálatok alatt, ami arra utal, hogy a kalcitonin felgyorsítja a daganatnövekedést.

A kalcitonin és a rákos megbetegedések közötti pozitív kapcsolat további bizonyítékát az új orális kalcitonin készítménnyel az utóbbi időben végzett vizsgálatok elemzése szolgáltatta. Ezek közül kettő (a C2301 és a C2302) osteoarthritis vizsgálat volt, melynek során a betegek naponta kétszer 0,8 mg-ot kaptak. A harmadik, az A2303, az új orális kalcitonin készítmény III. fázisú vizsgálata volt, amelyet oszteoporózisban szenvedő posztmenopauzás nőknél végeztek.

A három vizsgálat közül az elsőben (C2301 vizsgálat) a kalcitonin statisztikailag szignifikáns mértékben megnövelte a daganatos megbetegedés kockázatát a placebohoz képest (incidencia-gyakoriság hányadosa: 4,13 [1,67–10,19]). Ebben a vizsgálatban a leggyakrabban jelentett daganat a prosztatarák volt. Ennek eredményeképpen intenzív post-hoc prosztatarák szűrő programot vezettek be a két osteoarthritis vizsgálat valamennyi férfi résztvevője számára. Az új orális kalcitonin készítményt értékelő két másik vizsgálatban mért megnövekedett rákkeltő kockázat nem volt statisztikailag szignifikáns, az incidencia-gyakoriság hányadosa 1,61 (0,81–3,16) volt a C2302, illetve 1,10 (0,82–1,48) az A2303 vizsgálat esetében. Az eltérő eredmények lehetséges magyarázatai közé tartoznak az oszteoporózis vizsgálatban alkalmazott alacsonyabb dózis, a férfi betegek korai kilépése és a második osteoarthritis vizsgálat során bevezetett intenzív prosztatarák szűrő program, amely további eseteket azonosított, és elfedhette a vizsgálatok különféle kezelési karjaiban található daganatos esetek közötti egyenlőtlenségeket. Valamennyi vizsgálatban magasabb volt azonban a daganatos betegségek száma a kalcitoninnal kezelt betegek körében a placebóval kezeltékéhez képest. Továbbá, az új készítménnyel végzett vizsgálatok metaanalízise statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott a kalcitoninnal kezelt betegek incidencia-gyakoriság hányadosában (1,33 (1,035–1,72)), az intranazális készítménnyel végzett vizsgálatok során megfigyelt növekedéshez hasonlóan. Fontos megjegyezni, hogy ezekben a vizsgálatokban a daganatos megbetegedés okozta mortalitás is jelentősen magasabb volt a kalcitoninnal kezelt betegeknél a placebóval kezeltékéhez képest; 7 eset (37,5%) 2 esethez (10,5%) hasonlítva.

A prosztatarákra vonatkozóan a két első osteoarthritis vizsgálatban (C2301 és C2302) részt vevő valamennyi férfibeteg prosztata-specifikus antigén (PSA) szintjére vonatkozóan nyújtott adatok azt mutatták, hogy a kalcitonin nincs hatással a PSA szintre. A PSA elemzés egymagában azonban korlátozott értékű, mivel ismert, hogy a PSA értékeket a prosztatarákon kívül más tényezők is befolyásolják, és ezért az elemzés nem magyarázhatja meg a kalcitoninnal kezelt betegek prosztatarákjának magasabb incidenciáját. Prosztatrák sejtvonalakat és állatmodelleket használó néhány publikált vizsgálat is arra utalt, hogy a kalcitonin szerepet játszik a prosztatarák progressziójában. Bár ezek a vizsgálatok – néhány fontos korlátozás és az emberre vonatkozó meggyőző bizonyítékok hiánya miatt – külön-külön véve eddig nem számítottak megfelelően

erősnek az ok-okozati összefüggés megállapításához, a kalcitonin klinikai vizsgálataiból származó frissebb adatok fényében új jelentőséget kapnak.

A Sanofi-Aventis farmakovigilancia adatbázis és a Novartis globális biztonságossági adatbázis adatait elemezték jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok szervrendszer-kategóriába tartozó valamennyi eset azonosítása céljából. Tekintettel arra, hogy az esetek többségében nagyon kevés dokumentáció áll rendelkezésre, az olyan nemkívánatos események, mint a daganatos megbetegedés esetében nem lehet csupán a spontán jelentések alapján megállapítani az oki összefüggést.

Az orális és intranazális vizsgálatok eredményeinek következetessége arra utal, hogy a jelentett események és a kalcitonin között oki összefüggés áll fenn. A kalcitonin vizsgálatok során jelentett daganatos esetek többsége a kezelés után 12 hónappal fordult elő. A relatíve rövid időn belül kezdődő betegség egyik lehetséges magyarázata az, hogy a kalcitonin a daganat progresszióját segíti elő, nem pedig a daganat képződését, amint azt a kalcitoninnak a prosztatákban játszott szerepét vizsgáló publikált szakirodalom is felvetette. Annak ellenére azonban, hogy a kalcitonin valószínűleg szerepet játszik a daganatos betegség progressziójában, még nem teljesen tisztázott a mechanizmus, amely megmagyarázná, hogy miért gyakoribbak a rosszindulatú daganatok a kalcitoninnal kezelt betegeknél.

Az utóbbi évek alatt csökkent a kalcitonin használata, ami arra utal, hogy korlátozott lehetőség van arra, hogy az összefüggést epidemiológiai vizsgálatok útján kutassák, melyek végrehajtása egyébként is bonyolult lenne, csakúgy, mint a daganatos betegség esetében fennálló összes lehetséges zavaró tényező figyelembe vétele.

Összességében úgy tűnik, hogy elegendő és következetes bizonyíték áll rendelkezésre az intranazális és orális kalcitonin vizsgálataiból arra vonatkozóan, hogy a kalcitonin a daganatok kialakulásának fokozott kockázatával jár. Ezt valószínűleg a daganatnövekedés felgyorsulása okozza, mint ahogyan a publikált szakirodalomban is felvetették.

Általános következtetések

- Oszteoporózis kezelése a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából (intranazális készítmény)

Mérlegelni kell egymással szemben az ebben az indikációban rendelkezésre álló korlátozott hatásossági adatokat és a daganatok kialakulásának fokozott kockázatát, melyet a kalcitonin vizsgálatok elemzése mutatott. A klinikai vizsgálatokból nyert bizonyítékok következetessége az oki összefüggés nyomós bizonyítéka. Bár a kockázat valós nagyságrendjét még némi bizonytalanság övezi, és a kockázat eltérőnek tűnt a különféle vizsgálatokban, a relatív kockázat következetesen magasabb a kalcitoninnal kezelt betegek esetében a placebóval kezeltkéhez viszonyítva.

Figyelembe véve a hatásosságra vonatkozó korlátozott mennyiségű bizonyítékokat, a daganatok kialakulásának a kalcitonin használatával együtt járó kockázatát és az ebben a javallatban szükséges hosszú kezelési időtartamot, a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából az oszteoporózis kezelésére alkalmazott intranazális kalcitonin készítmény (tehát a gyógyszerforma egyetlen javallatának) előny-kockázat profilja negatív.

- Paget-kór kezelése (injektálható készítmény)

Mint már korábban megvitattuk, a Paget-kór kezelésére alkalmazott kalcitonin hatásossága korlátozott, amit csak részben validál a jól ismert alkalmazása és a farmakológiai hatás valószínűsége.

Tekintettel a biztonságossági aggályokra, a CHMP arra a véleményre jutott, hogy ebben a javallatban csökkenteni kell a célpopulációt. Tekintve, hogy ebben a javallatban alternatív kezelések is elérhetők, a CHMP egyetértett azzal, hogy Paget-kór esetében 3 hónapra kell korlátozni a kalcitonin használatát, és kizárólag olyan betegek kaphatják, akik nem reagálnak az alternatív kezelésekre, vagy akiknél az ilyen kezelések nem alkalmazhatók, ilyenek például a súlyos vesekárosodásban szenvedők. Kivételes körülmények között, ilyenek pl. fenyegető patológiás törések, a CHMP elfogadta, hogy a kezelés hossza a javasolt maximális 6 hónapra emelhető. Megegyeztek továbbá abban, hogy megfontolható az időszakos újratekezés az ilyen betegek esetében, de figyelembe kell venni a lehetséges előnyöket és a kalcitonin hosszú távú alkalmazása és a daganatok közötti összefüggést.

- Hirtelen fellépő mozgásképtelenség okozta akut csontvesztés megelőzése, pl. nemrégiben csonttörést szenvedett csonttritkulásos betegek esetében (injektálható készítmény)

Ebben a javallatban kizárólag korlátozott bizonyíték áll rendelkezésre a hatásosságra nézve. E betegek esetében azonban a kalcitonin javasolt alkalmazásának rövid időtartama várhatóan csökkenti a daganatos megbetegedés lehetséges kockázatát, és ennél fogva az előny-kockázat profil pozitívnak tekinthető, de korlátozni kell a kezelés hosszúságát. A kezelés javasolt időtartama 2 hét, és semmiféleképpen sem haladhatja meg a 4 hetet.

- Daganatok okozta hiperkalcémia kezelése (injektálható készítmény)

Az ebben a javallatban alkalmazott kalcitonin hatásosságát a klinikai gyakorlatban bevett kalcitonin használat támogatja. Tekintetbe véve, hogy a javallat előrehaladott daganatos betegségekre vonatkozik, a javallat előny-kockázat profilja továbbra is pozitívnak tekinthető.

Kockázatminimalizálási intézkedések

A kalcitonint tartalmazó injektálható készítmény előny-kockázat profiljának megőrzése céljából a CHMP javasolta a terméktájékoztató módosítását, főként a daganatos megbetegedés kockázatával kapcsolatban.

A CHMP támogatja továbbá az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató közlemény (DHPC) megjelentetését is a jelen felülvizsgálat eredményének közzétevése céljából.

Előny-kockázat profil

A bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a Paget-kór kezelésére, a daganatok okozta hiperkalcémia kezelésére, és a hirtelen fellépő mozgásképtelenség okozta akut csontvesztés megelőzésére javallott, kalcitonint tartalmazó injektálható készítmények előny-kockázat profilja továbbra is pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett és a javallatra vonatkozó korlátozások (Paget-kór), a kezelés időtartamára vonatkozó korlátozások és a terméktájékoztatóban szerepeltetendő figyelmeztetések betartása mellett.

A bizottság azt a következtetést vonta le továbbá, hogy az oszteoporózis kezelésére javallott, kalcitonint tartalmazó intranazális készítmények előny-kockázat profilja többé már nem pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett, és a megfelelő forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését javasolja.

A felfüggesztés feloldása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának új randomizált, kontrollos vizsgálatokból származó adatokat kell benyújtani, amelyek meggyőzően bizonyítják, hogy a kalcitonint tartalmazó gyógyszerek előnyei meghaladják a kockázatokat az oszteoporózisban szenvedő betegek esetében, figyelembe véve azt is, hogy a kalcitonin hosszú távú alkalmazása a daganatok kialakulásának fokozott kockázatával és fokozott daganat okozta mortalitással jár.

Újraértékelési eljárás

A CHMP véleményének és ajánlásainak a CHMP 2012. júliusi ülésén sorra került elfogadását követően 2012. augusztus 8-án újraértékelés iránti kérelem érkezett a forgalomba hozatali engedélyek egyik jogosultjától, a Therapicontól, amely a betérjesztési eljárásban érintett. Az újraértékelés indokolása 2012. szeptember 22-én érkezett. A CHMP véleményének újraértékelése a kalcitonint tartalmazó intranazális készítmények előny-kockázat profiljára vonatkozott az „*oszteoporózis kezelése a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából*” javallatban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának részletes indokolásában ismertetett tudományos nézeteltérések között szerepeltek a hatásossági szempontok, a rák kockázatával kapcsolatos biztonságossági szempontok (nem klinikai, farmakovigilanciái és statisztikai kérdések) és az átfogó előny-kockázat értékelés. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által felvetett pontokra válaszolva a CHMP az alábbi következtetéseket közölte.

A CHMP 2012. november 6-án szakértői csoporttal is konzultált, hogy több kérdésben kikérje álláspontjukat.

- **Hatásossági szempontok**

A CHMP egyetért azzal, hogy a PROOF vizsgálat a 200 NE adaggal kezelt csoportban észlelt csigolyatörések gyakorisága tekintetében 0,032-es p-értékkel alátámasztja a hatásosságot, illetve a kisebb (100 NE) és a nagyobb (400 NE) adaggal kezelt csoportokban nincs statisztikailag szignifikáns változás. A CHMP korábbi következtetésének megfelelően azonban aggályok merülnek fel az ebben a vizsgálatban ki nem mutatott dózis-válasz összefüggés, valamint más módszertani korlátok tekintetében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azzal érvelt, hogy a csont ásványianyag-sűrűségének (BMD) javulása alábecsüli a törésekkel kapcsolatos hatásosságot. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a BMD-t továbbra is fontos kiegészítő markernek tekintik, amelyről igazolták, hogy placebohoz viszonyítva mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns emelkedést mutatott.

- **Biztonsági szempontok**

A forgalomba hozatali jogosultja több nem klinikai, farmakovigilanciái és statisztikai kérdéssel foglalkozott a kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazása mellett jelentkező daganatos betegségek kockázatára vonatkozóan a CHMP által végzett értékeléssel kapcsolatban.

Nem klinikai szempontok

A CHMP álláspontja az, hogy a közzétett, nem klinikai *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján nem lehet következtetést levonni a kalcitonin és a daganatos betegségek progressziója közötti összefüggés tekintetében. Az adatok arra utalnak, hogy a prosztatárákkal fennáll némi kapcsolat, de az eredmények nem általánosíthatók. A leglényegesebb nem klinikai vizsgálatok a krónikus rákkeltő hatásra vonatkozóan patkányokon és egereken végzett próbák, és ezek a kalcitonin rákkeltő potenciálja tekintetében nem meggyőzőek.

Statisztikai kérdések (metaanalízis)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja emellett felvetett néhány kérdést az intranazális kalcitonint alkalmazó 17 vizsgálat metaanalízisének módszertani hibáival kapcsolatban is, és ismertette az adatok újraelemzését. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelenti, hogy a metaanalízisben szereplő vizsgálatokból hiányoztak a meghatározott PICO (betegpopuláció, beavatkozás, összehasonlítás és kimenetel) fogalmak. A CHMP megjegyezte, hogy a biztonsági jelzésen alapuló metaanalízisek bármelyike lényegéből fakadóan mindig utólag készül, az ilyen

elemzések célkitűzése pedig a betegeket érő potenciális kockázatok mennyiségi kizárása. Az alkalmazott módszertan a CHMP ennek megfelelően elegendőnek ítélte.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megkérdőjelezi a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok bizonyító adatainak érvényességét – amelyek alátámasztják a készítmény hatásosságát –, kijelentve, hogy a bizonyíték zavaró tényezők miatt nem érvényes a biztonságosságra. Noha ez a kijelentés a megfigyeléses vizsgálatokra igaz lehet, a CHMP véleménye az, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokban valószínűtlen az olyan torzító hatás, amely a kezelési ágak egyikének kedvez, mivel a randomizálási eljárás elegendő mértékben kiegyensúlyozott csoportokat biztosít. A CHMP ezzel együtt azt a következtetést vonta le, hogy az adatok bizonyos mértékű következetességgel – különösen a nagyobb vizsgálatokban – alátámasztják az exponált személyek körében észlelt daganatos betegségek fokozott kockázatát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megalapozatlannak tartja, hogy a metaanalízisből kizártak négy olyan vizsgálatot, amelyben egy esetben sem fordult elő daganatos betegség. Bár a CHMP elismeri, hogy egyes vizsgálatok bevonása vagy kizárása különböző irányban módosíthatja az átfogó esélyhányadost (OR), elismeri, hogy az eredmények hitelességének felmérése céljából ésszerű egy sor érzékenységi elemzést elvégezni. A különbségeket nem tekintik elegendően meggyőzőnek ahhoz, hogy megváltoztassák a CHMP korábbi következtetését a kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazása mellett kialakuló daganatos betegségek fokozott kockázatát illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azért vonja kétségbe a metaanalízis eredményeit, mert a heterogén jelleg megléte mellett a rögzített hatások modelljét alkalmazták. A CHMP úgy véli, hogy ez a kijelentés az orális készítményekre nézve ugyan igaz lehet, nem támasztható azonban alá az intranazális vizsgálatok elemzése esetén, amelyekben egyértelmű heterogenitás nem volt megfigyelhető. Ezenfelül – nem vitatva azt, hogy a statisztikai szignifikanciát bizonyos esetekben elérték-e vagy sem – a daganatos betegségek fokozott kockázatának nyilvánvaló, következetes és egyértelmű tendenciája mutatkozik. Ebben a kontextusban a klinikai jelentőség élvez elsőbbséget a statisztikai szignifikanciával szemben.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja arra is rámutat, hogy az OR pontbecslését alkalmazták, amely nagyobb valószínűséggel hoz szignifikáns eredményt, mint a megfelelő relatív kockázat (RR). A CHMP álláspontja szerint függetlenül attól, hogy az OR-t vagy az RR-t alkalmazzák, a jelzés nyilvánvaló, amely részben akár a nyers gyakorisági adatok alapján is felmérhető. A közölt összefoglaló statisztika következtetlenségét a CHMP elismeri, de az általános értelmezésre gyakorolt hatását elhanyagolhatónak vagy nem létezőnek kell tekinteni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a figyelembe vett és értékelt Bradford-Hill kritériumokon alapuló ok-okozati összefüggés hiányát is tárgyalja. Mindazonáltal a bemutatott érvek egyike sem cáfolja az intranazális (és orális) vizsgálatok eredményeiből levont következtetést, ami a kalcitonin használatával összefüggő daganatos betegségek fokozott kockázatának meglétére utal.

Farmakovigilancia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kalcitonin kapcsán észlelt daganatos betegségekről szóló, forgalomba hozatali követő spontán jelentések alacsony számáról számolt be. A CHMP megállapította, hogy a bejelentések alacsony mértéke nem váratlan ebben a konkrét helyzetben, amelyben a vizsgált esemény (azaz a rosszindulatú elváltozások) nem ritka az egyébként több egyidejű gyógyszerrel kezelt célpopulációban, ahol az idővel növekvő kockázat nagyon valószínűtlenné teszi az orvosok számára a lehetséges kapcsolat megállapítását. Az alacsony jelentettség magyarázatául szolgálhat az a tényező is, hogy a kalcitonin közel 40 éve engedélyezett készítmény. A globális biztonsági adatbázisokban megtalálható, jelenleg vagy

korábban kalcitoninnal kezelt daganatos betegek alacsony száma ezért semmilyen következtetéshez nem vezethet, főként akkor, ha a klinikai vizsgálatokból származó adatokkal vetjük össze.

- Átfogó előny-kockázat értékelés

A korábban említettek szerint egyetértés született arról, hogy a PROOF vizsgálat a kalcitonin mérsékelt hatásosságát igazolja a csigolyatörések kockázatának csökkentése terén. A daganatos betegségek kockázatával kapcsolatos új bizonyító adatok azonban hatással vannak a kalcitonint tartalmazó gyógyszerek biztonsági profiljára.

Az intranazális kalcitoninkészítményeket alkalmazó vizsgálatok metaanalízise szerint az adatok arra utalnak, hogy az intranazális kalcitoninnal kezelt betegek körében nagyobb a daganatos betegségek kockázata, mint placebo adása esetén. Amint az várható, a daganatos betegségek kockázata nő, ha az ilyen események nélkül lezajlott négy vizsgálatot kizárjuk az elemzésből. Ezeket az adatokat az orális készítményekkel végzett 3 vizsgálat (C2301, C2302 és A2303) metaanalízise is alátámasztja.

Az elemzésbe vont klinikai vizsgálatok lehetséges korlátait elismerve a daganatos betegségek észlelt magasabb kockázatát a kalcitonin mérsékelt előnyét figyelembe véve kell mérlegelni.

Az újraértékelési eljárás átfogó következtetése

Az újraértékelés a kalcitonint tartalmazó intranazális készítmények előny-kockázat profiljára vonatkozott az „oszteoporózis kezelése a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából” javallatban.

A kalcitonint tartalmazó intranazális készítmények biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre álló adatok összessége alapján, valamint figyelembe véve az ad hoc szakértői ülésen született véleményt, a CHMP megerősíti eredeti következtetését, miszerint az ebben a javallatban észlelhető korlátozott hatásosságot annak figyelembevételével kell mérlegelni, hogy a klinikai vizsgálatok a kalcitonin hosszú távú alkalmazása mellett jelentkező daganatos betegségek fokozott kockázatát igazolják.

Figyelembe véve a hatásosságra vonatkozó korlátozott mennyiségű bizonyítékokat, a daganatok kialakulásának a kalcitonin használatával együtt járó kockázatát és az ebben a javallatban szükséges hosszú kezelési időtartamot, a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából az oszteoporózis kezelésére alkalmazott intranazális kalcitoninkészítmény (tehát a gyógyszerforma egyetlen javallatának) előny-kockázat profilja negatív.

A bizottság ezért azt a következtetést vonta le, hogy az oszteoporózis kezelésére javallott, kalcitonint tartalmazó intranazális készítmények előny-kockázat profilja többé már nem pozitív a szokásos alkalmazási feltételek mellett, és a megfelelő forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését javasolja.

A felfüggesztés feloldása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (jogosultjainak) új randomizált, kontrollos vizsgálatokból származó adatokat kell benyújtani(uk), amelyek meggyőzően bizonyítják, hogy a kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények előnyei meghaladják a kockázatokat az oszteoporózisban szenvedő betegek esetében, figyelembe véve, hogy a kalcitonin hosszú távú alkalmazása a daganatok kialakulásának fokozott kockázatával és fokozott daganat okozta mortalitással jár.

A kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta a kalcitonint tartalmazó gyógyszerek tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelye szerint indított beterveztést;
- A CHMP figyelembe vette a kalcitonint tartalmazó gyógyszerekről rendelkezésre álló összes hatásossági és biztonságossági adatot, különösképpen a daganatos betegség kockázatához kapcsolódó új adatokat.
- A bizottság véleménye az, hogy a klinikai vizsgálatok adatai bizonyítják a kalcitonin hosszú távú alkalmazása mellett kialakuló daganatos betegségek fokozott kockázatát.
- A bizottság ezért valamennyi engedélyezett javallatban megfontolta a kalcitonint tartalmazó injekciós készítmények előny-kockázat profilját a szokásos alkalmazási feltételek mellett, és arra a következtetésre jutott, hogy:
 - a Paget-kór kezelésében az előny-kockázat profil továbbra is pozitív, feltéve hogy az alkalmazást 3 hónapra korlátozzák, és kizárólag olyan betegek számára, akik nem reagálnak az alternatív kezelésekre, vagy akiknél az ilyen kezelések nem alkalmazhatók, ilyenek például a súlyos vesekárosodásban szenvedők. Kivételes esetekben a kezelés időtartama legfeljebb 6 hónapra hosszabbítható, és megfontolható az időszakos újratekezés.
 - hirtelen fellépő mozgásképtelenség okozta akut csontvesztés megelőzésére, pl. nemrégiben csonttörést szenvedett csonttritkulásos betegek esetében, az előny-kockázat profil továbbra is pozitív, feltéve, hogy a kezelés időtartamát 2 hétre korlátozzák, és semmilyenképpen sem haladja meg a 4 hetet.
 - a daganatok okozta hiperkalcémia kezelésére alkalmazott kalcitonin előny-kockázat profilja továbbra is pozitív, feltéve, hogy a kezelés időtartamát a lehető legrövidebb időszakra és a legalacsonyabb hatásos dózissal korlátozzák.
- A bizottság úgy vélte, hogy a fenti javallatok pozitív előny-kockázat profiljának megőrzése céljából további módosításokat kell végezni a terméktájékoztatóban (4.2 pont, Adagolás és alkalmazás, 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, és 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások) a daganatos betegség kockázatával kapcsolatban.

Ennélfogva, a bizottság a kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények (injekciós készítmények) forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását javasolta a terméktájékoztatóban a CHMP vélemény III. mellékletében leírt változtatásai szerint.

A kalcitonint tartalmazó intranazális gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta a kalcitonint tartalmazó gyógyszerek tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelye szerint indított beterveztést;

- A CHMP figyelembe vette a kalcitonint tartalmazó gyógyszerekről rendelkezésre álló összes hatásossági és biztonságossági adatot, különösképpen a daganatos betegség kockázatához kapcsolódó új adatokat.
- A bizottság véleménye az, hogy a klinikai vizsgálatok adatai bizonyítják a kalcitonin hosszú távú alkalmazása mellett kialakuló daganatos betegségek fokozott kockázatát.
- A korábbi felülvizsgálat fényében és az új hatásossági adatok hiánya miatt a bizottság úgy véli, hogy a kalcitonint tartalmazó intranazális gyógyszerkészítmények hatásosak lehetnek a kialakult posztmenopauzás oszteoporózis kezelésében a csigolyatörés kockázatának csökkentése céljából. A kalcitonint tartalmazó intranazális gyógyszerek hatásosságára vonatkozó bizonyító adatok azonban továbbra is korlátozottak.
- A bizottság azt is figyelembe vette, hogy az oszteoporózisban szenvedő betegeknél hosszú távon kell alkalmazni az intranazális kalcitonin kezelést.
- Tekintettel arra, hogy új biztonságossági aggályok merültek fel a daganatos betegség kockázatával kapcsolatban a hosszú távú kezelés alatt, valamint azzal kapcsolatban, hogy az oszteoporózis kezelésére alkalmazott kalcitonin hatásossága korlátozott, a bizottság arra a véleményre jutott, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikkelye értelmében a kalcitonint tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja a szokásos alkalmazási feltételek mellett nem pozitív.

Ezért a bizottság a kalcitonint tartalmazó intranazális készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének feloldására vonatkozó feltételeket a vélemény IV. melléklete írja le.