

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a
alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado das
formulações injetáveis de calcitonina
e a
suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado das formulações
intranasais de calcitonina**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica dos medicamentos que contêm calcitonina (ver Anexo I)

A calcitonina é um composto hipocalcémico segregado pela tiroide. As suas propriedades hipocalcémicas são mediadas principalmente através da inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.

As formulações parentéricas de calcitonina foram aprovadas pela primeira vez na Europa em 1973. Desde 1987, a calcitonina tem também estado disponível como uma formulação intranasal. A calcitonina encontra-se atualmente autorizada na maioria dos Estados-Membros europeus.

A calcitonina injetável está disponível como uma solução para injetáveis ou para perfusão em 50, 100 ou 200 Unidades Internacionais (UI)/ml. Uma UI corresponde a aproximadamente 0,2 µg de calcitonina de salmão sintética. O medicamento pode ser administrado pelas vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa. A formulação intranasal está disponível em 100 ou 200 Unidades Internacionais (UI)/ml.

Mais recentemente, foi desenvolvida uma nova formulação oral de calcitonina que consiste na hormona peptídica e em 5-CNAC (ácido 8-(N-2-hidroxi5-cloro-benzoil)-amino-caprílico), um potenciador da absorção gastrointestinal de péptidos recentemente desenvolvido. Esta nova formulação oral não foi submetida para aprovação em nenhum dos Estados-Membros da UE.

Foram anteriormente levantados receios sobre a eficácia de certas indicações, o que resultou numa consulta nos termos do Artigo 12.º da Diretiva 75/319/CE (correspondente ao Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE) em 2000. Após revisão dos dados disponíveis, o CHMP (anteriormente CPMP) adotou um parecer, em 21 de novembro de 2002, sobre uma relação risco-benefício favorável da calcitonina injetável nas seguintes indicações:

- prevenção da perda óssea aguda devida a imobilização súbita, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes;
- doença de Paget;
- hipercalcemia tumoral.

Relativamente à calcitonina intranasal, a relação risco-benefício só foi considerada favorável:

- no tratamento de osteoporose pós-menopáusica estabelecida para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Não foi demonstrada uma diminuição das fraturas da anca.

Foi publicada uma Decisão da Comissão relativa a este anterior procedimento de consulta em 12 de junho de 2003.

Foram levantados, e analisados em diferentes momentos, receios relativamente a uma possível associação entre a calcitonina e o cancro da próstata. Contudo, a revisão dos dados disponíveis na altura pelas Autoridades Competentes Nacionais não indicou uma relação causal. Este assunto foi, no entanto, mantido sob vigilância apertada.

Em novembro de 2010, foram observados resultados preliminares de segurança relacionados com o cancro da próstata durante dois ensaios clínicos para a nova formulação oral de calcitonina. Com base nesta nova informação de segurança, o Reino Unido solicitou o parecer do Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos que contêm calcitonina deverão ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O CHMP reviu os dados de curto e longo prazo atualmente disponíveis sobre a eficácia da calcitonina nas indicações autorizadas (de acordo com a Decisão da Comissão de 12 de junho de 2003), bem como a informação sobre o risco de cancro com calcitonina de estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, notificações espontâneas pós-comercialização no mercado, estudos farmacoepidemiológicos e literatura publicada. O CHMP também examinou a informação fornecida por outras entidades durante o procedimento de consulta.

- **Eficácia**

As indicações atualmente autorizadas de acordo com o resultado do procedimento de consulta anterior que foi concluído em 2003, foram revistas no procedimento atual.

Para além da literatura publicada relativa ao uso de calcitonina injetável para a hipercalcemia tumoral, esta indicação é também suportada pelo seu uso estabelecido na prática clínica.

No que respeita ao uso de calcitonina injetável na prevenção de perda óssea aguda, os dados relativos à eficácia baseiam-se na literatura publicada. O CHMP concluiu que foram fornecidos alguns dados sobre a eficácia nesta indicação, principalmente pelo estudo de Tsakalacos *et al.*

Relativamente à doença de Paget, os dados relativos à eficácia baseiam-se na literatura publicada de um conjunto de pequenos estudos, em que a duração do tratamento se situou na maioria dos casos entre 3-18 meses. Com base nestes dados, o CHMP confirmou os benefícios da calcitonina injetável no tratamento de curta duração da doença de Paget.

A indicação de prevenção de fraturas na osteoporose é suportada pelos resultados de um estudo com dupla ocultação, controlado com placebo, de dimensão aceitável, conhecido como o estudo PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures* [prevenção da recorrência de fraturas osteoporóticas]). Este estudo pivô mostrou que apenas uma das doses investigadas – 200 UI de calcitonina/dia estava associada com um efeito estatisticamente significativo, embora para esta dose, não tenha sido alcançado o significado estatístico quando se analisaram os doentes com pelo menos 2 novas fraturas vertebrais. Para além da falta de uma relação dose-resposta, os resultados deste estudo estão também limitados por importantes limitações metodológicas (falta de ajuste para análises múltiplas e percentagem muito elevada de doentes que descontinuaram o estudo). Mesmo quando se ignoram estas limitações, o benefício clínico global da calcitonina na osteoporose parece ser muito modesto, com uma redução absoluta de aproximadamente 6 % e 1,7 % nos doentes com ≥ 1 e ≥ 2 novas fraturas vertebrais respetivamente em comparação com doentes tratados com placebo.

- **Segurança**

Durante este procedimento, o CHMP reviu os dados disponíveis sobre o risco de cancro com o uso de calcitonina.

Os resultados do maior dos ensaios realizados com calcitonina intranasal, estudo CT320 (também conhecido como o estudo PROOF), fornecem alguns indícios de um risco aumentado de cancro no braço da calcitonina em comparação com o placebo apesar de os resultados apresentados não terem alcançado o significado estatístico (risco relativo, IC 95 %: 1,47 (0,91-2,36)).

São fornecidos mais indícios de uma possível associação entre a calcitonina e o risco de cancro por uma meta-análise de 17 estudos aleatorizados, controlados e com dupla ocultação com calcitonina intranasal efetuados por um dos titulares de AIM. A *Odds Ratio* (OR) para a incidência de cancro nestes ensaios em doentes tratados com calcitonina foi de 1,61 (1,11-2,34). Quando se incluíram os ensaios em que não foram notificados casos de cancro, a OR estimada foi de 2,12. O aumento do risco

absoluto de cancro para os doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo nos ensaios intranasais foi de 2,36 %. Os cancros mais frequentemente notificados nestes ensaios foram carcinoma das células basais e cancro da mama.

Além disso, a análise da mortalidade revelou que só os doentes tratados com calcitonina morreram de cancro durante estes ensaios, o que sugere que a calcitonina acelera o crescimento tumoral.

Foram fornecidos mais indícios de uma associação positiva entre a calcitonina e o cancro a partir da análise de ensaios recentemente realizados com a nova formulação de calcitonina oral. Dois desses ensaios foram estudos da osteoartrite (C2301 e C2302), em que os doentes receberam 0,8 mg duas vezes por dia. O terceiro foi o estudo A2303, um estudo de Fase III com a nova formulação de calcitonina oral, realizado em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose.

No primeiro destes ensaios (estudo C2301), foi notificado um risco aumentado estatisticamente significativo de cancro em doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo (quociente de taxas de incidência de 4,13 (1,67-10,19)). O cancro mais frequentemente notificado neste estudo foi o cancro da próstata. Por conseguinte, foi implementado um programa *post-hoc* intensivo de rastreio do cancro da próstata para todos os participantes do sexo masculino nos dois ensaios da osteoartrite. O risco aumentado de cancro com calcitonina nos outros dois ensaios com a nova formulação oral foi o quociente das taxas de incidência não estatisticamente significativo de 1,61 (0,81-3,16) e 1,10 (0,82-1,48) para os estudos C2302 e A2303 respetivamente. As possíveis explicações para estes resultados discrepantes incluem a menor dose no ensaio da osteoporose e a descontinuação prematura dos doentes do sexo masculino e um programa intensivo de rastreio do cancro da próstata no segundo ensaio da osteoartrite, que identificou casos adicionais e que poderá ter mascarado possíveis desequilíbrios dos casos de cancro entre os diferentes braços de tratamento nestes ensaios. Contudo, verificou-se em todos os ensaios uma maior incidência de doenças oncológicas notificadas nos doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo. Além disso, a meta-análise dos ensaios com a nova formulação mostrou um aumento estatisticamente significativo do quociente entre taxas de incidência para os doentes tratados com calcitonina, 1,33 (1,035-1,72), semelhante ao aumento observado durante os ensaios intranasais. Um facto importante é o da mortalidade por cancro ter sido mais uma vez consideravelmente maior nos doentes tratados com calcitonina nestes ensaios em comparação com placebo; 7 casos (37,5 %) em comparação com 2 (10,5 %).

Relativamente ao cancro da próstata, a informação fornecida sobre os níveis de antigénio específico da próstata (PSA) de todos os doentes do sexo masculino nos primeiros dois estudos da osteoartrite C2301 e C2302 mostrou que a calcitonina não tem um efeito nos níveis de PSA. Contudo, a análise do PSA isoladamente possui um valor limitado pois sabe-se que outros fatores para além do cancro da próstata podem influenciar os valores de PSA e a análise do PSA não consegue explicar a maior incidência de cancro da próstata em doentes tratados com calcitonina. Vários estudos publicados que utilizaram linhas celulares de cancro da próstata e modelos animais também sugeriram que a calcitonina teria uma função na progressão do cancro da próstata. Apesar de estes estudos isoladamente terem sido até agora considerados insuficientes para estabelecer uma associação causal devido a algumas limitações importantes e à falta de provas robustas do risco em seres humanos, assumem uma nova importância à luz dos dados mais recentes dos ensaios clínicos da calcitonina.

Foram também analisados dados da base de dados de farmacovigilância da Sanofi-Aventis e da base de dados Global de Segurança da Novartis para identificar todos os casos representativos da classe de sistema de órgãos (CSO) Neoplasias benignas, malignas e não especificadas. Tendo presente que os casos são, na sua maioria, muito escassamente documentados, o estabelecimento de uma causalidade para um acontecimento adverso como o cancro apenas com base em notificações espontâneas não é viável.

A consistência dos resultados nos ensaios orais e intranasais sugere que os acontecimentos notificados estão causalmente associados com a calcitonina. Na sua maioria, os casos de cancro notificados nos ensaios da calcitonina ocorreram após 12 meses de tratamento. Uma possível explicação para o relativamente curto período de tempo para o início é que a calcitonina promove a progressão dos tumores e não a oncogénese, como foi também sugerido na literatura publicada que abordou o papel da calcitonina no cancro da próstata. Contudo, apesar da probabilidade de a calcitonina estar envolvida na promoção do cancro, o mecanismo exato que poderá explicar a ocorrência aumentada de cancros em doentes tratados com calcitonina não foi completamente elucidado.

A decrescente utilização de calcitonina ao longo dos últimos anos sugere que existe um âmbito limitado para continuar a investigar a associação através de estudos epidemiológicos, que em qualquer caso seriam difíceis de realizar e controlar adequadamente para todos os possíveis fatores de confundimento para o cancro.

Globalmente parecem existir provas suficientes e consistentes resultantes dos ensaios de calcitonina intranasal e oral, que a calcitonina está associada com um risco aumentado de cancro. Isto deve-se muito provavelmente à aceleração do crescimento tumoral, que também foi sugerida na literatura publicada.

Conclusão geral

- Tratamento da osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais (formulação intranasal)

É necessário pesar os limitados dados sobre a eficácia nesta indicação contra um risco aumentado de cancro como demonstrado na análise dos ensaios da calcitonina. A consistência dos resultados entre os ensaios clínicos fornece fortes indícios de uma associação causal. Apesar de existir alguma incerteza que rodeia a verdadeira magnitude deste risco, que parece ser diferente nos diversos ensaios, o risco relativo é consistentemente maior em doentes tratados com calcitonina em comparação com placebo.

Considerando os dados limitados sobre a eficácia, o risco de cancro associado ao uso de calcitonina e a duração prolongada do tratamento exigido nesta indicação, a relação risco-benefício para a formulação intranasal de calcitonina para o tratamento da osteoporose com o objetivo de reduzir o risco de fraturas vertebrais, que é a única indicação para esta forma farmacêutica, é considerada negativa.

- Tratamento da doença de Paget (formulação injetável)

Como referido anteriormente, a eficácia da calcitonina no tratamento da doença de Paget é limitada e está parcialmente validada pelo seu uso bem conhecido e a sua plausibilidade farmacológica.

Perante as preocupações de segurança, o CHMP foi da opinião de que era necessário restringir a população alvo para esta indicação. Considerando a disponibilidade de tratamentos alternativos nesta indicação, o CHMP concluiu que o uso de calcitonina na doença de Paget deverá ser limitado a 3 meses e apenas em doentes que não respondam a tratamentos alternativos ou para os quais esses tratamentos não sejam adequados, por exemplo os que sofram de insuficiência renal grave. Em circunstâncias excecionais, por exemplo em doentes com fratura patológica iminente, o CHMP concluiu que a duração do tratamento poderá ser prolongada até um máximo recomendado de 6 meses. Foi também acordado que poderá ser considerada a repetição periódica do tratamento nesses doentes tendo em consideração os potenciais benefícios e a associação do cancro com o uso prolongado de calcitonina.

- Prevenção da perda óssea aguda devido a imobilização súbita, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes (formulação injetável)

Nesta indicação, apenas estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia. Contudo, espera-se que a natureza de curto prazo do uso pretendido da calcitonina nestes doentes minimize o potencial risco de

cancro e por conseguinte a relação risco/benefício é considerada positiva, mas a duração do tratamento deverá ser limitada. Recomenda-se que a duração do tratamento seja de 2 semanas e não ultrapasse nunca 4 semanas.

- Tratamento da hipercalemia tumoral (formulação injetável)

A eficácia da calcitonina nesta indicação é corroborada pelo uso estabelecido da calcitonina na prática clínica. Considerando a natureza da indicação no cenário de cancro avançado, a relação risco/benefício nesta indicação é ainda considerada positiva.

Medidas de Minimização do Risco

Com vista a manter uma relação risco/benefício positiva para as indicações da formulação injetável de medicamentos que contêm calcitonina, o CHMP recomendou alterações ao Resumo das Características do Medicamento, principalmente no respeitante ao risco de cancro.

O CHMP também promoveu uma comunicação, ou seja Comunicação aos Profissionais de Saúde, para comunicar o resultado da presente revisão.

Relação risco-benefício

O Comité concluiu que a relação risco-benefício das formulações injetáveis que contêm calcitonina indicadas para o tratamento de doença de Paget, hipercalemia tumoral e para a prevenção da perda óssea aguda devida a imobilização súbita, permanece positiva em condições normais de utilização, sujeitas às restrições na indicação (para a doença de Paget), limitação da duração do tratamento e advertências a introduzir no Resumo das Características do Medicamento.

O Comité também concluiu que a relação risco-benefício da formulação intranasal que contém calcitonina indicada para o tratamento da osteoporose já não é positiva em condições normais de utilização e recomenda a suspensão das correspondentes Autorizações de Introdução no Mercado.

Para o levantamento da suspensão o(s) titular(es) da AIM deverão fornecer novos dados de estudos aleatorizados e controlados que sejam capazes de demonstrar de um modo consistente que os benefícios dos medicamentos que contêm calcitonina ultrapassam os seus riscos em doentes com osteoporose e tendo em consideração o risco aumentado de cancro e da mortalidade por cancro associado com o uso prolongado de calcitonina.

Procedimento de reexaminação

Após a adoção do parecer e recomendações do CHMP durante a reunião de julho de 2012 do CHMP, a 8 de agosto de 2012 foi recebido um pedido de reexaminação da parte de um dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado, Therapicon, o qual estava envolvido no procedimento de consulta. Os fundamentos para reexaminação foram recebidos a 22 de setembro de 2012. A reexaminação do parecer do CHMP esteve ligada à relação risco-benefício da formulação intranasal da calcitonina na *indicação "tratamento de osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais"*.

Os pontos científicos de divergência apresentados nos fundamentos detalhados dos titulares da AIM incluíram aspetos de eficácia, aspetos de segurança ligados ao risco de cancro (questões não clínicas, de farmacovigilância e questões estatísticas) e avaliação risco-benefício global. As conclusões do CHMP em resposta a estes pontos apresentadas pelo titular da AIM são apresentadas de seguida.

O CHMP consultou também um grupo de peritos a 6 de novembro de 2012 para obter o seu parecer sobre uma série de questões.

- Aspetos de eficácia

O CHMP concorda que o estudo PROOF fornece suporte para a eficácia relativamente às taxas de fraturas vertebrais no grupo de dose de 200 UI, correspondendo a um valor p de 0,032 e sem alterações estatisticamente significativas nos grupos de dose inferior (100 UI) e superior (400 UI). Contudo, conforme previamente concluído pelo CHMP, existem preocupações relativamente à ausência de uma resposta à dose neste estudo bem como relativamente a outras limitações metodológicas.

O titular da AIM defendeu que a melhoria da densidade mineral óssea (DMO) subestima a eficácia nas fraturas. O CHMP considerou que a DMO continua a ser encarada como um importante marcador substituto, tendo sido demonstrado que apresenta um aumento modesto mas estatisticamente significativo em comparação com placebo.

- Aspetos de segurança

O titular da AIM abordou uma série de questões não clínicas, de farmacovigilância e estatísticas ligadas à avaliação pelo CHMP do risco de cancro com a utilização dos medicamentos que contêm calcitonina.

Aspetos não clínicos

O CHMP é da opinião que não é possível chegar a uma conclusão quanto à associação entre a calcitonina e a progressão do cancro a partir dos resultados dos estudos *in vitro* e não clínicos publicados. Os dados sugerem que existe alguma relação com o cancro da próstata mas que não é possível generalizar esses resultados. Os estudos não clínicos mais relevantes são os ensaios de carcinogenicidade crónica em ratos e ratinhos, mas que não são conclusivos relativamente ao potencial carcinogénico da calcitonina.

Questões estatísticas (meta-análise)

O titular da AIM chamou também a atenção para as falhas metodológicas da meta-análise dos 17 estudos de calcitonina intranasal, tendo fornecido uma reanálise dos dados. O titular da AIM defende que os estudos incluídos na meta-análise enfermavam da falta de uma declaração PICO (*population, intervention, comparison and outcome* – população, intervenção, comparação e resultado) definida. O CHMP referiu que qualquer meta-análise impulsionada por um sinal de segurança será sempre, por definição, realizada *post-hoc*, sendo o objetivo de uma tal análise excluir quantitativamente um potencial dano para os doentes. Para esta finalidade, a metodologia utilizada foi considerada suficiente pelo CHMP.

O titular da AIM questiona também a validade dos indícios dos ensaios clínicos disponíveis que consubstanciaram a eficácia do medicamento, defendendo que os indícios não são válidos para a segurança por causa dos fatores de confundimento. Ainda que este argumento possa ser válido para os estudos de observação, o CHMP considera ser improvável o potencial enviesamento em ensaios clínicos aleatorizados suscetível de favorecer um dos braços de tratamento, na medida em que o procedimento de aleatorização proporciona grupos suficientemente bem equilibrados. Ainda assim, o CHMP concluiu que existem indícios de um risco aumentado de cancro entre os indivíduos expostos, com algum grau de consistência – sobretudo entre os estudos de maiores dimensões.

O titular da AIM considera que a exclusão de quatro estudos da meta-análise nos quais não se observaram casos de cancro tem falta de base. Ainda que o CHMP reconheça que a inclusão ou exclusão de ensaios únicos ajustará a *odds ratio* (OR) em diferentes direções, reconhece-se que é razoável realizar uma série de análises de sensibilidade com o propósito de avaliar a solidez dos resultados. As diferenças não são consideradas suficientemente convincentes para alterar a conclusão prévia do CHMP relativamente a um risco aumentado de cancro com medicamentos que contêm calcitonina.

O titular da AIM questiona os resultados da meta-análise por causa da utilização de modelos de efeito fixo na presença de heterogeneidade. O CHMP considera que, ainda que possa ser válido para a meta-

análise realizada nos estudos com as formulações orais, este argumento não pode ser suportado na análise com todos os ensaios intranasais onde não se observa uma heterogeneidade clara. Além disso, para além de qualquer debate sobre se a significância estatística é alcançada em alguns casos ou não, existe uma tendência evidente, consistente e clara de um risco aumentado de cancro. Neste enquadramento, a significância estatística é excedida pela relevância clínica.

O titular da AIM também refere que é utilizada a OR de estimativa pontual, a qual apresenta uma maior probabilidade de fornecer um resultado significativo do que a RR correspondente. Contudo, o CHMP considerou que, independentemente da utilização da OR ou da RR, o sinal é visível, podendo até ser parcialmente avaliado analisando as taxas brutas. A inconsistência nas estatísticas de resumo fornecidas é reconhecida pelo CHMP, mas o impacto na interpretação global tem de ser encarado como marginal ou inexistente.

O titular da AIM refere-se ainda à falta de causalidade baseada nos critérios de Bradford-Hill, os quais foram tomados em linha de conta e avaliados. Contudo, nenhum dos argumentos apresentados refuta a conclusão derivada dos resultados dos estudos intranasais (e orais), o que sugere que existe um risco aumentado de cancro associado à utilização de calcitonina.

Farmacovigilância

O titular da AIM fez referência ao número reduzido de casos espontâneos de cancro notificados com a calcitonina no período de pós-comercialização no mercado. O CHMP referiu que a notificação reduzida não é inesperada nesta situação específica na qual o acontecimento sob escrutínio (ou seja, casos de cancro) não é pouco frequente na população alvo que, caso contrário, receberia uma série de medicações concomitantes, em que o risco aumenta com o tempo, tornando muito improvável para os médicos conseguirem estabelecer uma possível relação. Um outro fator que poderia explicar a baixa taxa de notificação é o fato de a calcitonina ter sido autorizada praticamente há 40 anos. Por conseguinte, o escasso número de casos de cancro em doentes que são ou que foram tratados com calcitonina que podem ser encontrados em bases de dados de segurança globais não pode levar a quaisquer conclusões, sobretudo quando comparado com os dados decorrentes de ensaios clínicos.

- Avaliação risco-benefício global

Conforme previamente referido, foi acordado que o estudo PROOF demonstra uma eficácia modesta da calcitonina na redução do risco de fraturas vertebrais. Contudo, os novos indícios ligados ao risco de cancro têm impacto no perfil de segurança dos medicamentos que contêm calcitonina.

A partir da meta-análise dos estudos de calcitonina intranasal, os dados apontam para um aumento do risco de cancro em doentes tratados com calcitonina intranasal em comparação com o placebo. Como se previa, o risco de cancro aumenta quando se excluem os quatro estudos sem acontecimentos. Estes dados são também suportados pela meta-análise dos 3 estudos (C2301, C2302 e A2303) realizados com as formulações orais.

Reconhecendo as potenciais limitações dos ensaios clínicos incluídos na análise, o risco de cancro aumentado que se observou tem de ser avaliado em comparação com o modesto benefício da calcitonina.

Conclusão geral do procedimento de reexaminação

O âmbito da reexaminação foi a relação risco-benefício da formulação intranasal de medicamentos que contêm calcitonina na indicação de "tratamento de osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais".

Com base na totalidade dos dados disponíveis relativamente à segurança e eficácia dos medicamentos intranasais que contêm calcitonina e tendo registado o parecer saído da reunião de Peritos *Ad-Hoc*, o

CHMP confirmou a sua conclusão inicial de que a eficácia limitada nesta indicação tem de ser avaliada em comparação com indícios de ensaios clínicos em termos de um risco aumentado de cancro com o uso prolongado de calcitonina.

Considerando os indícios limitados de eficácia, o risco de cancro com o uso de calcitonina e o uso prolongado do tratamento necessário para esta indicação, a relação risco-benefício para a formulação intranasal de calcitonina no tratamento da osteoporose para reduzir o risco de fraturas vertebrais, a única indicação para esta forma farmacêutica, é considerada negativa.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício da formulação intranasal que contém calcitonina indicada para o tratamento da osteoporose deixou de ser positiva em condições normais de utilização e recomenda a suspensão das correspondentes Autorizações de Introdução no Mercado.

Para o levantamento da suspensão o(s) titular(es) da AIM deverão fornecer novos dados de estudos aleatorizados e controlados que sejam capazes de demonstrar de um modo consistente que os benefícios dos medicamentos que contêm calcitonina são superiores aos seus riscos em doentes com osteoporose, tendo em consideração o risco aumentado de cancro e da mortalidade por cancro associado ao uso prolongado de calcitonina.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos injetáveis que contêm calcitonina

Tendo em conta que

- O Comité analisou a consulta efetuada nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm calcitonina.
- O Comité analisou todos os dados disponíveis sobre eficácia e segurança dos medicamentos que contêm calcitonina, em particular os novos dados relacionados com o risco de cancro.
- O Comité é da opinião de que os dados dos estudos clínicos fornecem indícios de um risco aumentado de cancro com a utilização prolongada de calcitonina.
- Por conseguinte, o Comité considerou a relação risco-benefício dos medicamentos injetáveis que contêm calcitonina em condições de utilização normais em cada uma das indicações aprovadas e concluiu que:
 - para o tratamento da doença de Paget, a relação risco-benefício permanece positiva desde que a duração de utilização seja restringida a 3 meses e apenas em doentes que não respondam a tratamentos alternativos ou para os quais esses tratamentos não sejam adequados, por exemplo os que sofram de insuficiência renal grave. A duração do tratamento poderá ser prolongada até um máximo de 6 meses em circunstâncias excecionais e poderá ser considerada a repetição periódica do tratamento;
 - para a prevenção da perda óssea aguda devida a imobilização súbita, como no caso de doentes com fraturas osteoporóticas recentes, a relação risco-benefício permanece positiva desde que a duração de utilização seja restringida a 2 semanas, não ultrapassando nunca 4 semanas;
 - para o tratamento da hipercalcemia tumoral, a relação risco-benefício permanece positiva desde que a duração do tratamento seja limitada ao mais curto período de tempo possível utilizando a dose eficaz mínima.
- O Comité considerou que, para manter uma relação risco-benefício positiva para as indicações supra, devem ser incluídas alterações adicionais ao Resumo das Características do Medicamento

(secção 4.2 Posologia e modo de administração, secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 4.8 Efeitos indesejáveis) relacionadas com o risco de cancro.

Por conseguinte, o Comité recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm calcitonina (formulações injetáveis) de acordo com as alterações ao Resumo das Características do Medicamento conforme estabelecidas no Anexo III do parecer do CHMP.

Fundamentos para a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm calcitonina intranasal

Tendo em conta que

- O Comité analisou a consulta efetuada nos termos do Artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm calcitonina.
- O Comité analisou todos os dados disponíveis sobre eficácia e segurança dos medicamentos que contêm calcitonina, em particular os novos dados relacionados com o risco de cancro.
- O Comité é da opinião de que os dados dos estudos clínicos fornecem indícios de um risco aumentado de cancro com a utilização prolongada de calcitonina.
- O Comité, à luz da revisão anterior e na ausência de novos dados sobre a eficácia, considerou que os medicamentos intranasais que contêm calcitonina podem ser eficazes no tratamento da osteoporose pós-menopáusica estabelecida para reduzir o risco de fraturas vertebrais. No entanto, os dados de eficácia dos medicamentos que contêm calcitonina intranasal nesta indicação permanecem limitados.
- O Comité também teve em consideração que, em doentes com osteoporose, o tratamento com calcitonina intranasal destina-se a ser administrado numa base de longo prazo.
- Perante as novas preocupações de segurança relacionadas com o risco de cancro no uso prolongado e da eficácia limitada da calcitonina no tratamento da osteoporose, o Comité é da opinião de que, nos termos do Artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação risco-benefício das formulações intranasais de medicamentos que contêm calcitonina não é positiva em condições de utilização normais.

Por conseguinte, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado da formulação intranasal de calcitonina.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado são expostas no Anexo IV do Parecer.