

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet

**injektoitavien kalsitoniinivalmisteiden myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

ja

intranasaalisten kalsitoniinivalmisteiden myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee kalsitoniinia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Kalsitoniini on hypokalseeminen yhdiste, jota erittää kilpirauhanen. Sen hypokalseemiset ominaisuudet välittyvät pääasiassa osteoklastivälitteisen luun resorption estämisen kautta.

Parenteraalisille kalsitoniinivalmisteille myönnettiin myyntilupa Euroopassa ensimmäisen kerran vuonna 1973. Vuodesta 1987 alkaen kalsitoniinia on ollut saatavana myös intranasalisena valmisteena. Tällä hetkellä kalsitoniinilla on myyntilupa useimmissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa.

Injektoitavaa kalsitoniinia on saatavana injektio- tai infuusioliuoksena, joka sisältää vaikuttavaa ainetta 50, 100 tai 200 kansainvälistä yksikköä (IU) millilitrassa. Yksi kansainvälinen yksikkö vastaa noin 0,2 µg:aa synteettistä lohen kalsitoniinia. Valmistetta voidaan antaa lihakseen, ihon alle tai laskimoon. Intranasaalista valmistetta on saatavana 100 tai 200 kansainvälistä yksikköä millilitrassa sisältävänä vahvuutena.

Hiljattain on kehitetty uusi suun kautta otettava kalsitoniinivalmiste, joka sisältää peptidihormonia ja 5-CNAC:ta (8-(N-2-hydroksi-5-klooribentsyyli)-amino-kapryylihappoa) eli vähän aikaa sitten kehitettyä ainetta, joka parantaa peptidien imeytymistä maha-suolikanavassa. Tästä uudesta suun kautta otettavasta valmisteesta ei ole toimitettu myyntilupahakemusta mihinkään EU:n jäsenvaltioon.

Valmisteesta esitettiin jo aiemmin sen tehoon tietyissä käyttöaiheissa liittyviä huolenaiheita, joiden perusteella vuonna 2000 aloitettiin direktiivin 75/319/EY 12 artiklan (vastaa direktiivin 2001/83/EY 31 artiklaa) mukainen lausuntomenettely. Arvioituaan saatavissa olevat tiedot lääkevalmistekomitea (CHMP eli aiempi CPMP) antoi 21. marraskuuta 2002 lausunnon, jonka mukaan injektoitavan kalsitoniinin hyöty-riskisuhde on suotuista seuraavissa käyttöaiheissa:

- äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäiseminen esimerkiksi potilailla, joilla on hiljattain ollut osteoporoottisia luunmurtumia
- Pagetin tauti
- pahanlaatuinen hyperkalsemia.

Intranasaalisen kalsitoniinin hyöty-riskisuhdetta pidettiin suotuisana ainoastaan yhdessä käyttöaiheessa:

- Todetun vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoito nikamamurtumien riskin pienentämiseksi. Lonkkamurtumien vähenemistä ei ole osoitettu.

Komissio teki tätä aiempaa lausuntomenettelyä koskevan päätöksen 12. kesäkuuta 2003.

Kalsitoniinin ja eturauhassyövän mahdollista yhteyttä koskevia huolenaiheita on esitetty ja käsitelty eri aikoina. Kun kansalliset toimivaltaiset viranomaiset arvioivat saatavilla olevat tiedot, viitteitä kausaalisesta suhteesta ei kuitenkaan löytynyt. Tätä huolenaihetta on kuitenkin seurattu tiiviisti.

Marraskuussa 2010 kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin uutta suun kautta otettavaa kalsitoniinivalmistetta, tehtiin eturauhassyöpään liittyviä alustavia turvallisuushavaintoja. Näiden uusien turvallisuustietojen perusteella Yhdistynyt kuningaskunta pyysi lääkevalmistekomitealta direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausunnon siitä,

pitäisikö kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat pitää voimassa, pitäisikö niitä muuttaa vai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

Lääkevalmistekomitea arvioi tällä hetkellä saatavilla olevan lyhyen ja pitkän aikavälin näytön kalsitoniinin tehosta hyväksytyissä käyttöaiheissa (komission 12. kesäkuuta 2003 tekemän päätöksen mukaisesti) sekä prekliinisistä tutkimuksista, kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatavat tiedot kalsitoniiniin liittyvästä syöpäriskistä. Lisäksi lääkevalmistekomitea otti huomioon kolmansien osapuolien lausuntomenettelyn aikana toimittamat tiedot.

- **Teho**

Tässä menettelyssä arvioitiin nyt voimassa olevat käyttöaiheet, jotka hyväksyttiin aiemmassa, vuonna 2003 toteutetussa lausuntomenettelyssä.

Sen lisäksi, että julkaistu kirjallisuus tukee injektoitavan kalsitoniinin käyttöä pahanlaatuisen hyperkalsemian hoidossa, tätä käyttöaihetta tukee myös kalsitoniinin vakiintunut käyttö kliinisessä käytännössä.

Näyttö injektoitavan kalsitoniinin tehokkuudesta akuutin luukadon ehkäisemisessä perustuu julkaistuun kirjallisuuteen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että jonkin verran näyttöä tehokkuudesta tässä käyttöaiheessa on saatu pääasiassa Tsakalakosin ja muiden tutkimuksesta.

Pagetin taudin osalta näyttö tehokkuudesta perustuu julkaistuun kirjallisuuteen, joka koostuu muutamasta pienestä tutkimuksesta. Näissä tutkimuksissa hoito oli kestänyt useimmiten 3–18 kuukautta. Näiden tietojen perusteella lääkevalmistekomitea vahvisti injektoitavan kalsitoniinin hyödyn Pagetin taudin lyhytkestoisessa hoidossa.

Osteoporoosiin liittyvien murtumien ehkäisemisen käyttöaihetta tukevat kohtuullisen kokoisesta lumelääkekontrolloidusta kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta saadut tulokset. Kyseinen tutkimus on nimeltään PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Tämä keskeinen tutkimus osoitti, että vain yhteen tutkituista annoksista – 200 IU kalsitoniinia päivässä – liittyi tilastollisesti merkitsevä vaikutus, joskaan tämän annoksen osalta ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä analysoitaessa potilaita, joilla oli vähintään kaksi uutta nikamamurtumaa. Annosvasteen puuttumisen lisäksi tämän tutkimuksen tuloksia rajoittavat myös merkittävät metodologiset puutteet (mukauttamisen laiminlyönti monitestauksessa ja tutkimuksen keskeyttäneiden potilaiden suuri prosenttiosuus). Näistä rajoitteista huolimatta kalsitoniinin kliininen hyöty osteoporoosin hoidossa vaikuttaa hyvin vaatimattomalta; riski pieneni absoluuttisesti noin kuusi prosenttia potilailla, joilla oli ≥ 1 uutta nikamamurtumaa, ja seitsemän prosenttia potilailla, joilla oli ≥ 2 uutta nikamamurtumaa verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin lumelääkkeellä.

- **Turvallisuus**

Tämän menettelyn aikana lääkevalmistekomitea arvioi myös saatavana olevan näytön kalsitoniinin käyttöön liittyvästä syöpäriskistä.

Intranasaalista kalsitoniinia käsitelleen suurimman tutkimuksen (CT320 eli PROOF-tutkimus) tulokset antavat jonkin verran näyttöä lisääntyneestä syöpäriskistä kalsitoniinihaarassa verrattuna lumelääkehaaraan, vaikka tulokset eivät olekaan tilastollisesti merkitseviä (suhteellinen riski, 95 prosentin luottamusväli: 1,47 (0,91–2,36)).

Lisänäyttöä kalsitoniinin ja syöpäriskin mahdollisesta yhteydestä saatiin meta-analyysistä, joka käsitti 17 satunnaistettua kontrolloitua kaksoissokkoutettua tutkimusta, jotka yksi myyntiluvan haltija oli toteuttanut intranasaalisesta kalsitoniinista. Näissä tutkimuksissa syövän ilmaantuvuutta kalsitoniinilla hoidetuille potilaille koskeva ristitulosuhde oli 1,61 (1,11–2,34). Kun tutkimukset, joissa ei ollut raportoitu pahanlaatuisuustapauksia, otettiin mukaan analyysiin, arvioitu ristitulosuhde on 2,12.. Intranasaalista valmistetta koskevissa tutkimuksissa syöpäriski kasvoi kalsitoniinia saaneilla potilailla 2,36 prosenttia lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Yleisimmät näissä tutkimuksissa raportoidut pahanlaatuisuudet olivat basaalisolusyöpä ja rintasyöpä.

Lisäksi kuolleisuusanalyysi paljasti, että vain kalsitoniinia saaneita potilaita kuoli syöpään näiden tutkimuksen aikana, mikä viittaa siihen, että kalsitoniini nopeuttaa syöpäkasvaimen kasvua.

Lisää kalsitoniinin ja syövän välistä yhteyttä tukevaa näyttöä saatiin uutta suun kautta otettavaa kalsitoniinivalmistetta koskevien hiljattain tehtyjen tutkimusten analyysistä. Näistä tutkimuksista kahdessa käsiteltiin nivelrikkoa (C2301 ja C2302), ja niissä potilaat saivat 0,8 mg kalsitoniinia kahdesti päivässä. Kolmas tutkimus (A2303) oli vaiheen III tutkimus uudesta suun kautta otettavasta kalsitoniinivalmisteesta, ja siinä tutkittiin vaihdevuodet ylittäneitä naisia, joilla oli osteoporoosi.

Näistä kolmesta tutkimuksesta ensimmäisessä (tutkimus C2301) raportoitiin, että kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla oli tilastollisesti merkitsevästi suurentunut syöpäriski lumelääkettä saaneisiin verrattuna (ilmaantuvuusaste 4,13 (1,67–10,19)).

Yleisin tästä tutkimuksesta ilmoitettu pahanlaatuisuus oli eturauhassyöpä. Tämän vuoksi kaikille kahteen nivelrikkotutkimukseen osallistuneille miehille aloitettiin intensiivinen eturauhassyövän seulontaohjelma jälkikäteen. Kahdessa muussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin suun kautta otettavaa valmistetta, suurentunut syöpäriski ei ollut tilastollisesti merkitsevä; ilmaantuvuusaste C2302-tutkimuksessa oli 1,61 (0,81–3,16) ja A2303-tutkimuksessa 1,10 (0,82–1,48). Näiden poikkeavien tulosten mahdollisia selityksiä ovat esimerkiksi osteoporoositutkimuksessa käytetty pienempi annos, tutkimuksen keskeyttäneiden miespotilaiden määrä ja intensiivinen eturauhassyövän seulontaohjelma toisessa nivelrikkotutkimuksessa, jossa todettiin lisää tapauksia ja joka on voinut peittää mahdollisen syöpätapauksia koskevan epätasapainon näiden tutkimusten eri tutkimushaaroissa. Kaikissa näissä tutkimuksissa pahanlaatuisuuksia ilmeni kuitenkin enemmän kalsitoniinilla hoidettujen potilaiden kuin lumelääkettä saaneiden keskuudessa. Lisäksi uutta valmistetta käsittelevien tutkimusten meta-analyysi osoitti, että ilmaantuvuusaste oli suurentunut tilastollisesti merkitsevästi kalsitoniinia saaneilla potilailla: luku oli 1,33 (1,035–1,72), mikä vastaa intranasaalisen valmisteen tutkimuksissa havaittua suurentumista. Merkittävää oli myös se, että syöpäkuolleisuus oli jälleen suurempaa kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla lumelääkettä saaneisiin verrattuna: seitsemän tapaus (37,5 %) verrattuna kahteen (10,5 %).

Eturauhassyövän osalta prostataspesifisen antigeenin (PSA:n) pitoisuutta koskevat tiedot kaikilta miespotilailta kahdessa ensimmäisessä nivelrikkotutkimuksessa (C2301 ja C2302) osoittivat, ettei kalsitoniini vaikuta PSA-pitoisuuksiin. Pelkän PSA-analyysin merkitys on kuitenkin vähäinen, sillä tiedetään, että eturauhassyövän lisäksi on myös muita tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa PSA-arvoihin, joten tällä analyysillä ei pystytä selittämään eturauhassyövän suurta ilmaantuvuutta kalsitoniinilla hoidettujen potilaiden parissa. On olemassa joukko julkaistuja tutkimuksia, joissa on käytetty eturauhasen syöpäsolulinjoja ja eläinkokeisiin perustuvia malleja. Näiden tutkimusten mukaan kalsitoniinilla voi olla merkitystä eturauhassyövän etenemisessä. Vaikka näiden tutkimusten katsottiin sinällään olevan riittämättömiä kausaalisen suhteen määrittämiseen, koska niissä oli joitakin merkittäviä rajoitteita ja koska vankka näyttö ihmisiin kohdistuvasta riskistä puuttui, ne ovat kuitenkin aiempaa merkityksellisempiä kliinisistä kalsitoniinitutkimuksista saatujen uudempien tietojen perusteella.

Lisäksi analysoitiin Sanofi-Aventiksen lääketurvatietokannasta ja Novartiksen maailmanlaajuisesta turvallisuustietokannasta peräisin olevat tiedot kaikkien hyvän- ja pahanlaatuisiin kasvaimiin ja tarkemmin määrittämättömään elinjärjestelmään luokiteltujen tapausten havaitsemiseksi. Ottaen huomioon, että valtaosa tapauksista on dokumentoitu hyvin puutteellisesti, syövän kaltaisen haattatapahtuman kausaalisuuden osoittaminen yksistään spontaanien ilmoitusten perusteella ei ole mahdollista.

Suun kautta otettavia ja intranasaalisia valmisteita koskevien tulosten johdonmukaisuus osoittaa, että ilmoitetuilla haattatapahtumilla on kausaalinen yhteys kalsitoniiniin. Suurin osa kalsitoniinitutkimuksista ilmoitetuista syöpätapauksista ilmeni 12 kuukauden kuluttua hoidosta. Mahdollinen selitys syövän suhteellisen nopealle puhkeamiselle on se, että kalsitoniini edistää kasvaimen kasvua pikemmin kuin syövän syntyä sinänsä, kuten on ehdotettu myös kalsitoniinin merkitystä eturauhassyövässä koskevassa julkaistussa kirjallisuudessa. Vaikka tiedetään, että kalsitoniini todennäköisesti edistää syövän etenemistä, ei kuitenkaan tunneta täysin mekanismeja, joka selittäisi pahanlaatuisuuksien esiintyvyyden lisääntymisen kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla.

Kalsitoniinin käytön väheneminen viime vuosien aikana viittaa siihen, että mahdollisuudet sen ja syövän välisen yhteyden tutkimisen jatkamiseen epidemiologisten tutkimusten avulla ovat vähäiset. Lisäksi tutkimusten toteuttaminen ja asianmukainen kontrollointi olisi hankalaa kaikkien syövän kehittymiseen mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden vuoksi.

Kaiken kaikkiaan näyttää siltä, että intranasaalisesti ja suun kautta otettavaa kalsitoniinia käsiteltyistä tutkimuksista on saatu riittävää ja yhdenmukaista näyttöä siitä, että kalsitoniiniin liittyy suurentunut syöpäriski. Tämä johtuu todennäköisesti kasvaimen kasvun kiihtymisestä, mitä on ehdotettu myös julkaistussa kirjallisuudessa.

Johtopäätökset

- Todetun vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoito nikamamurtumien riskin pienentämiseksi (intranasaalinen valmiste)

Vähäistä tehoa tässä käyttöaiheessa on verrattava suurentuneeseen syöpäriskiin, joka on osoitettu kalsitoniinitutkimusten analyysissa. Koska näyttö oli yhdenmukaista kaikkien kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen osalta, näyttö kausaalisesta suhteesta on vahva. Vaikka tiedot tämän riskin todellisesta suuruusluokasta ovat vielä jossain määrin epävarmoja ja vaikka riski näyttää vaihtelevan eri tutkimuksissa, suhteellinen riski on kuitenkin johdonmukaisesti suurempi kalsitoniinilla hoidetuilla potilailla lumelääkettä saaneisiin verrattuna.

Ottaen huomioon, että näyttö tehokkuudesta on vähäistä, että kalsitoniinin käyttöön liittyy syöpäriski ja että tämä käyttöaihe edellyttää pitkäkestoista hoitoa, kalsitoniinin intranasaalisen valmisteen hyöty-riskisuhdetta osteoporoosin hoidossa nikamamurtumien riskin vähentämiseksi (joka on ainoa tämän lääkevalmisteen käyttöaihe) pidetään kielteisenä.

- Pagetin taudin hoito (injektoitava valmiste)

Edellä esitetyn perusteella kalsitoniinin teho Pagetin taudin hoidossa on vähäinen, minkä lisäksi se perustuu osittain kalsitoniinin vakiintuneeseen käyttöön ja farmakologiseen hyväksyttävyyteen.

Turvallisuutta koskevien huolenaiheiden kannalta lääkevalmistekomitea katsoi, että tämän käyttöaiheen kohderyhmää on tarpeen rajata. Koska tähän käyttöaiheeseen on saatavilla muita hoitovaihtoehtoja, lääkevalmistekomitea katsoi, että kalsitoniinin käyttö Pagetin taudin hoidossa on rajattava kolmeen kuukauteen, ja sillä tulee hoitaa vain potilaita, jotka eivät reagoi muihin lääkkeisiin tai joille ne eivät sovi (esimerkiksi vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat). Lääkevalmistekomitea päätti, että poikkeuksellisissa olosuhteissa (esimerkiksi potilaat,

joita uhkaa patologinen murtuma) hoidon kestoa voidaan pidentää suositeltuun enimmäiskeston, joka on kuusi kuukautta. Lisäksi komitea päätti, että näille potilaille voidaan harkita jaksoittaista uudelleenlääkitystä ottaen huomioon kalsitoniinin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset hyödyt ja yhteys syövän kehittymiseen.

- Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäiseminen esimerkiksi potilailla, joilla on hiljattain ollut osteoporoottisia luunmurtumia (injektoitava valmiste)

Lääkkeen tehosta tässä käyttöaiheessa on saatavilla vain vähän näyttöä. Näillä potilailla kalsitoniinin käyttö on kuitenkin tarkoitettu lyhytaikaiseksi mahdollisen syöpäriskin minimoimiseksi, minkä perusteella hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana, mutta hoidon kestoa on silti rajoitettava. Hoidon kestoksi suositellaan kahta viikkoa, eikä se saa ylittää neljää viikkoa missään tapauksessa.

- Pahanlaatuisen hyperkalsemian hoito (injektoitava valmiste)

Kalsitoniinin tehokkuutta tässä käyttöaiheessa tukee sen vakiintunut käyttö kliinisessä käytännössä. Kun käyttöaihetta tarkastellaan levinneen syövän kannalta, hyöty-riskisuhdetta pidetään edelleen suotuisana tämän käyttöaiheen osalta.

Riskejä pienentävät toimenpiteet

Jotta suotuisa hyöty-riskisuhde voitaisiin säilyttää kalsitoniinia sisältävien injektoitavien valmisteiden käyttöaiheissa, lääkevalmistekomitea suositteli lähinnä syöpäriskiin liittyviä muutoksia valmistetietoihin.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myös terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta.

Hyöty-riskisuhde

Komitea katsoi, että Pagetin taudin ja pahanlaatuisen hyperkalsemian hoitoon sekä äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseen tarkoitettujen injektoitavien kalsitoniinivalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että valmistetietoihin lisätään käyttöaiheen rajoitukset (Pagetin taudissa), hoidon keston rajoitus sekä muita varoituksia.

Lisäksi komitea katsoi, että kalsitoniinia sisältävien intranasaalisten valmisteiden riski-hyötysuhde ei ole enää suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa ja suositteli, että vastaavat myyntiluvat peruutetaan.

Peruuttamisen kumoamiseksi myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on tuotettava uusia satunnaistettuja kontrolloituja tietoja, joiden avulla on voitava osoittaa varmasti, että kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty on niiden riskejä suurempi osteoporoosipotilailla ottaen huomioon kalsitoniinin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä suurentunut syövän ja syöpäkuolleisuuden riski.

Uudelleenarviointimenettely

Lääkevalmistekomitean lausunto ja suositukset laadittiin sen kokouksessa heinäkuussa 2012. Lausunnon ja suositusten perusteella yksi lausuntomenettelyyn osallistuneista myyntiluvan haltijoista, Therapicon, toimitti uudelleenarviointipyyntönsä 8. elokuuta 2012. Uudelleenarvioinnin perusteet saatiin 22. syyskuuta 2012. Lääkevalmistekomitean lausunnon uudelleenarviointi liittyy

intranasaalisen kalsitoniinivalmisteen hyöty-riskisuhteeseen käyttöaiheessa ”osteoporoosin hoito nikamamurtumien riskin pienentämiseksi”.

Myyntiluvan haltijan yksityiskohtaisissa perusteissa esittämät tieteelliset seikat, joista vallitsi erimielisyys, olivat tehoon liittyvät näkökohdat, syöpäriskiin liittyvät turvallisuuskäsitteet (ei-kliiniset, lääketurvatoimintaan liittyvät ja tilastolliset ongelmat) sekä hyöty-riskisuhteen kokonaisarviointi. Lääkevalmistekomitean päätelmät näistä myyntiluvan haltijan esiintuomista seikoista on esitetty jäljempänä.

Lääkevalmistekomitea kuuli 6. marraskuuta 2012 myös asiantuntijaryhmää saadakseen sen jäsenten näkemykset näistä seikoista.

- Tehoon liittyvät näkökohdat

Lääkevalmistekomitea on samaa mieltä siitä, että PROOF-tutkimus tukee lääkkeen tehoa, sillä murtumien määrä 200 IU -annosryhmässä vastaa p-arvoa 0,032, eikä pienemmän annoksen (100 IU) ryhmässä ja suuremman annoksen (400 IU) ryhmässä ollut tilastollisesti merkitseviä muutoksia. Kuten lääkevalmistekomitea on aiemmin todennut, tähän tutkimukseen liittyy huolenaiheita, jotka koskevat annosvasteen puuttumista ja muita metodologisia rajoituksia.

Myyntiluvan haltija totesi, että luun mineraalitiheyden parantumisen vuoksi lääkkeen tehoa murtumien riskin pienentämisessä on aliarvioitu. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että luun mineraalitiheyttä pidetään edelleen tärkeänä korvaavana merkkiaineena, jonka osoitettiin lisääntyneen vähän mutta tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna.

- Turvallisuuteen liittyvät näkökohdat

Myyntiluvan haltija käsitteli monia ei-kliinisiä, lääketurvatoimintaan liittyviä ja tilastollisia seikkoja, jotka sisältyivät lääkevalmistekomitean arviointiin kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvästä syöpäriskistä.

Ei-kliiniset näkökohdat

Lääkevalmistekomitea katsoo, ettei kalsitoniinin ja syövän etenemisen välisestä suhteesta voida tehdä päätelmiä julkaistujen ei-kliinisten *in vitro* -tutkimusten tulosten perusteella. Tietojen mukaan eturauhassyöpään vaikuttaa liittyvän jonkinlainen yhteys, mutta näitä tuloksia ei voida yleistää. Merkityksellisimmät ei-kliiniset tutkimukset ovat rotilla ja hiirillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset, eikä niiden perusteella voi tehdä päätelmiä kalsitoniinin karsinogeenisesta potentiaalista.

Tilastolliset näkökohdat (meta-analyysi)

Myyntiluvan haltija käsitteli myös joitakin kohtia 17:ää intranasaalista kalsitoniinivalmistetta koskevien tutkimusten meta-analyysin metodologisista puutteista ja toimitti uuden analyysin tiedoista. Myyntiluvan haltijan mukaan meta-analyysiin sisältyneissä tutkimuksissa ei ollut määritetty PICO-muuttujia (P = potilas (patient), I = interventio (intervention), C = vertailu (comparison), O = tulos (outcome)). Lääkevalmistekomitea totesi, että turvallisuutta käsittelevä meta-analyysi on tehtävä aina post hoc ja että tällaisen analyysin tavoitteena on sulkea potilaalle mahdollisesti koituva haitta määrällisesti pois. Tätä tarkoitusta varten lääkevalmistekomitea piti käytettyä menetelmää riittävänä.

Myyntiluvan haltija pitää myös valmisteen tehoa tukeneista kliinisistä tutkimuksista saadun näytön validiutta kyseenalaisena; sen mukaan näyttö ole validia turvallisuuden kannalta oheistekijöiden vuoksi. Vaikka tämä argumentti saattaa olla validi havainnoivien tutkimusten osalta,

lääkevalmistekomitea katsoo, että mahdollinen vääristymä, joka suosisi toista hoitoaaraa, on satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa epätodennäköinen, koska satunnaistamismenettely mahdollistaa riittävän tasapainoiset ryhmät. Lääkevalmistekomitea päätti, että lääkkeelle altistuneiden keskuudessa on näyttöä lisääntyneestä syöpäriskistä ja että se on jossain määrin yhdenmukaista etenkin laajemmissa tutkimuksissa.

Myyntiluvan haltija katsoo, ettei ole perusteita jättää meta-analyysistä pois neljää tutkimusta, joissa ei havaittu syöpätapauksia. Lääkevalmistekomitea tietää, että yksittäisten tutkimusten mukaan ottaminen tai poisjättäminen muuntaa kokonaisristitulosuhdetta eri suuntiin, mutta komitea pitää silti perusteltuna toteuttaa joukko herkkyysanalyysseja tulosten yksiselitteisyyden vahvistamiseksi. Eroja ei pidetä riittävän vakuuttavina, jotta lääkevalmistekomitean aiempaa päätelmää kalsitoniinia sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvästä suurentuneesta syöpäriskistä olisi tarpeen muuttaa.

Myyntiluvan haltija kyseenalaistaa meta-analyysin tulokset, koska siinä on käytetty kiinteitä vaikutuksia koskevia malleja heterogeenisyyden yhteydessä. Lääkevalmistekomitea katsoo, että vaikka tämä argumentti voisi olla validi suun kautta otettavien valmisteita koskevista tutkimuksista tehdyn meta-analyysin osalta, se ei saa tukea kaikista intranasaalisia valmisteita koskevista tutkimuksista, joissa ei havaittu selvää heterogeenisyyttä. Lukuun ottamatta keskustelua siitä, saavutetaanko tilastollinen merkitsevyys joissakin tapauksissa vai ei, olemassa oleva lisääntynyttä syöpäriskiä koskeva suuntaus on ilmeinen, yhdenmukainen ja selvä. Tässä yhteydessä kliininen merkittävyys on tärkeämpää kuin tilastollinen merkitsevyys.

Lisäksi myyntiluvan haltija totesi, että ristitulosuhteen piste-estimaattia käytetään siksi, että se tuottaa todennäköisemmin merkitsevän tuloksen kuin vastaava suhteellinen riski.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että riippumatta siitä, käytetäänkö ristitulosuhdetta vai suhteellista riskiä, signaali on selvä, minkä voi arvioida osin tarkastelemalla pelkästään raakalukuja. Lääkevalmistekomitea hyväksyy yhteenvetotilastojen epäyhtenäisyyden, mutta vaikutusta kokonaistulkintaan on pidettävä marginaalisena tai olemattomana.

Myyntiluvan haltija käsitteli myös kausaalisuuden puutetta Bradford Hillin kriteerien perusteella, mikä on otettu huomioon ja arvioitu. Millään argumentilla ei kuitenkaan voitu kumota intranasaalisia (ja suun kautta) otettavien valmisteita koskevista tutkimuksista saatujen tulosten perusteella tehtyä päätelmää, jonka mukaan kalsitoniinin käyttöön liittyy lisääntynyt syöpäriski.

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan haltija toi esiin, että markkinoille tulon jälkeen on tehty vain vähän spontaaneja ilmoituksia kalsitoniiniin liittyvistä syöpätapauksista. Lääkevalmistekomitea totesi, että tämä on odotuksenmukaista tässä nimenomaisessa tilanteessa, kun tarkasteltavana oleva tapahtuma (ts. pahanlaatuiset sairaudet) ei ole epätavallinen kohdepopulaatiossa, jossa käytetään muutenkin useita lääkkeitä samaan aikaan. Riski lisääntyy ajan myötä, jolloin on erittäin epätodennäköistä, että lääkärit määrittäisivät mahdollisen yhteyden. Toinen ilmoitusten vähäisyyttä selittävä tekijä on se, että kalsitoniini on ollut hyväksytty jo lähes 40 vuoden ajan. Sen vuoksi maailmanlaajuisissa turvallisuustietokannoissa olevien syöpätapausten vähäisestä määrästä kalsitoniinilla hoidettavien tai hoidettujen potilaiden keskuudessa ei voida tehdä minkäänlaisia päätelmiä varsinkaan, kun määrää verrataan kliinisistä tutkimuksista saataviin tietoihin.

- Hyöty-riskisuhde

Kuten edellä on mainittu, vallitsee yksimielisyys siitä, että PROOF-tutkimus osoittaa, että kalsitoniinin vaikutus nikamamurtumien riskin pienentämisessä on vähäinen. Uusi syöpäriskiä koskeva näyttö vaikuttaa kuitenkin kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiiliin.

Intranasaalista kalsitoniinia koskevien tutkimusten meta-analyysin datapisteet viittaavat siihen, että intranasaalisella kalsitoniinilla hoidettujen potilaiden syöpäriski suurenee lumelääkkeeseen verrattuna. Kuten voidaan odottaa, syöpäriski suurenee, kun analyysistä jätetään pois neljä tutkimusta, joissa ei ollut tapahtumia. Näitä tietoja tukee myös kolmen suun kautta otettavasta valmisteesta tehdyn tutkimuksen (C2301, C2302 ja A2303) meta-analyysi.

Kun otetaan huomioon analyysiin sisällytettyjen kliinisten tutkimusten mahdolliset rajoitteet, havaittu syöpäriskin suureneminen on suhteutettava kalsitoniinista saatavaan hyötyyn, joka on vähäinen.

Uudelleenarviointimenettelyn päätelmät

Uudelleenarvioinnin kohteena oli intranasaalisesti otettavien kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde käyttöaiheessa ”osteoporoosin hoito nikamamurtumien riskin pienentämiseksi”.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot intranasaalisesti otettavien kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta ja otettuaan huomioon ad hoc -asiantuntijalausunnon lääkevalmistekomitea vahvisti alkuperäisen päätelmänsä, jonka mukaan lääkkeen vähäinen teho tässä käyttöaiheessa on suhteutettava kliinisistä tutkimuksista saatuun näyttöön siitä, että kalsitoniinin pitkäaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut syöpäriski.

Kun otetaan huomioon vähäinen näyttö tehosta, kalsitoniinin käyttöön liittyvä syöpäriski ja tämän käyttöaiheen edellyttämä hoidon pitkäkestoisuus, intranasaalisen kalsitoniinivalmisteen hyöty-riskisuhdetta osteoporoosin hoidossa nikamamurtumien riskin pienentämiseksi (joka on tämän lääkemuodon ainoa käyttöaihe) pidetään kielteisenä.

Näin ollen komitea päätti, että kalsitoniinia sisältävän intranasaalisen valmisteen hyöty-riskisuhde osteoporoosin hoidossa ei ole enää myönteinen normaaleissa käyttöolosuhteissa, ja suosittelee vastaavien myyntilupien peruuttamista.

Peruutuksen kumoamiseksi myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on tuotettava uutta satunnaistettua vertailtua tietoa, joka osoittaa kiistatta, että kalsitoniinia sisältävien lääkkeiden hyödyt ovat riskejä suuremmat osteoporoosipotilailla, kun otetaan huomioon, että kalsitoniinin pitkäaikaiseen käyttöön liittyy lisääntynyt syöpäriski ja syöpäkuolleisuus.

Perusteet kalsitoniinia sisältävien injektoitavien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski kalsitoniinia sisältäviä lääkevalmisteita.

- Komitea arvioi kaikki kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta saatavilla olevat tiedot ja etenkin uudet syöpäriskiin liittyvät tiedot.
- Komitea katsoo, että kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot antavat näyttöä suurentuneesta syöpäriskistä kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön yhteydessä..
- Komitea arvioi kalsitoniinia sisältävien injektoitavien valmisteiden hyöty-riskisuhteen normaaleissa käyttöolosuhteissa kunkin hyväksytyn käyttöaiheen osalta ja päätti seuraavaa:
 - o Pagetin taudin hoidossa hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että lääkkeen käytön kesto rajoitetaan kolmeen kuukauteen ja että sitä annetaan vain potilaille, jotka eivät reagoi muihin hoitovaihtoehtoihin tai joille ne eivät sovi (esimerkiksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat). Hoidon kestoa voidaan pidentää enintään kuuteen kuukauteen poikkeuksellisin perustein, ja myös jaksoittaista uudelleenlääkitystä voidaan harkita.
 - o Äkillisestä immobilisaatiosta johtuvan akuutin luukadon ehkäisemiseksi esimerkiksi hiljattain osteoporoottisia murtumia saaneilla potilailla hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että hoidon kesto rajataan kahteen viikkoon, eikä se saa ylittää neljää viikkoa missään tapauksessa.
 - o Pahanlaatuisen hyperkalsemian hoidossa hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että hoidon kesto pidetään mahdollisimman lyhyenä käyttäen pienintä tehokasta annosta.
- Jotta suotuisa hyöty-riskisuhde voitaisiin säilyttää edellä mainituissa käyttöaiheissa, lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetietoihin (kohta 4.2 Annostus ja antoreitit, kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 4.8 Haittavaikutukset) on tehtävä syöpäriskiä koskevia muutoksia.

Näin ollen komitea suositteli kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista (injektoitavat valmisteet) lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III esitettyjen valmistetietojen muutosten mukaisesti.

Perusteet kalsitoniinia sisältävien intranasaalisten lääkevalmisteiden myyntiluvan peruuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski kalsitoniinia sisältäviä lääkevalmisteita.
- Komitea arvioi kaikki kalsitoniinia sisältävien lääkevalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta saatavilla olevat tiedot ja etenkin uudet syöpäriskiin liittyvät tiedot.
- Komitea katsoo, että kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot antavat näyttöä suurentuneesta syöpäriskistä kalsitoniinin pitkäaikaisen käytön yhteydessä.
- Edellä esitetyn arvioinnin perusteella ja koska uusia tehokkuustietoja ei ole, komitea katsoi, että kalsitoniinia sisältävät intranasaaliset valmisteet voivat olla tehokkaita todetun vaihdevuosisien jälkeisen osteoporoosin hoidossa nikamamurtumien ehkäisemiseksi. Kalsitoniinia sisältävien intranasaalisten lääkevalmisteiden tehosta tässä käyttöaiheessa on saatavilla kuitenkin vain vähän näyttöä.
- Komitea otti myös huomioon, että osteoporoosia sairastavilla potilailla intranasaalisen kalsitoniinihoidon olisi oltava pitkäaikaista.

- Kalsitoniinin pitkäaikaisen käyttöön liittyvästä syöpäriskistä on esitetty uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, ja kalsitoniinin teho osteoporoosin hoidossa on vähäinen. Tällä perusteella komitea katsoo, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla kalsitoniinia sisältävien intranasaalisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Tämän vuoksi komitea suositteli intranasaalisen kalsitoniinivalmisteen myyntilupien peruuttamista.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskevat ehdot on esitetty lausunnon liitteessä IV.