II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas

keisti švirkščiamųjų kalcitonino preparatų rinkodaros teisių sąlygas

ir

sustabdyti į nosį vartojamų kalcitonino preparatų rinkodaros teisių galiojimą

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino,(žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Kalcitoninas – tai skydliaukės išskiriamas hipokalceminį poveikį turintis junginys. Kalcitonino hipokalceminės savybės pasireiškia visų pirma kaulo rezorbcijos, kuri vyksta tarpininkaujant osteoklastams, slopinimu.

Pirmą kartą parenteralinių kalcitonino preparatų rinkodaros Europoje teisė suteikta 1973 m. Nuo 1987 m. kalcitoninas tiekiamas ir į nosį vartojamo preparato forma. Šiuo metu kalcitonino rinkodaros teisės suteiktos daugumoje ES valstybių narių.

Švirkščiamasis kalcitoninas tiekiamas injekcinio arba infuzinio tirpalo forma po 50, 100 arba 200 tarptautinių vienetų (TV)/ml. Vienas TV atitinka maždaug 0,2 µg sintetinio lašišų kalcitonino. Preparatą galima švirkšti į raumenis, po oda arba į veną. Į nosį vartojamas preparatas tiekiamas po 100 arba 200 TV/ml.

Visai neseniai sukurtas naujas geriamasis kalcitonino preparatas, kuris sudarytas iš peptidinio hormono ir 5-CNAC (8-(N-2-hidroksi-5-chloro-benzoilo)-amino-oktano rūgšties) – sukurtos naujos peptidų absorbciją virškinimo trakte gerinančios medžiagos. Paraiškų dėl šio naujo geriamojo preparato rinkodaros teisės suteikimo nepateikta nė vienoje ES valstybėje narėje.

Praeityje buvo suabejota pagal tam tikras indikacijas skiriamo kalcitonino veiksmingumu, todėl 2000 m., vadovaujantis Direktyvos 75/319/EB 12 straipsniu (atitinka Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį), kreiptasi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (CHMP, anksčiau – Patentuotų vaistinio preparatų komitetas, angl. *Committee for proprietary medicines*, CPMP). Peržiūrėjęs turimus duomenis, 2002 m. lapkričio 21 d. komitetas priėmė nuomonę, kad švirkščiamojo kalcitonino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas esant šioms indikacijoms:

- ūmaus kaulinio audinio nykimo dėl staigios imobilizacijos prevencija, taikoma, pvz., pacientams, neseniai patyrusiems osteoporozinių lūžių;
- Pedžeto (Paget) liga;
- piktybinės ligos sukelta hiperkalcemija.

Į nosį vartojamo kalcitonino naudos ir rizikos santykis laikytas teigiamu tik:

- gydant patvirtintą pomenopauzinę osteoporozę, kad sumažėtų slankstelių lūžių rizika. Poveikis klubų kaulų lūžių skaičiaus sumažėjimui neįrodytas.

Komisijos sprendimas dėl šios ankstesnės kreipimosi procedūros paskelbtas 2003 m. birželio 12 d.

Abejonės dėl galimos kalcitonino sąsajos su prostatos vėžiu išreikštos ir aptartos skirtingu metu. Bet tuo metu, nacionalinėms kompetentingoms institucijoms atlikus turimų duomenų peržiūrą, priežastinio ryšio nenustatyta. Nepaisant to, ši problema buvo atidžiai stebima.

2010 m. lapkričio mėn., atliekant du naujojo geriamojo kalcitonino preparato klinikinius tyrimus, gauti preliminarūs su prostatos vėžiu susiję saugumo duomenys. Remdamasi šia nauja su saugumu susijusia informacija, JK paprašė CHMP, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, rinkodaros teisių, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šias teises reikėtų palikti.

CHMP peržiūrėjo šiuo metu turimus trumpalaikius ir ilgalaikius pagal (2003 m. birželio 12 d. Komisijos sprendimu) patvirtintas indikacijas vartojamo kalcitonino veiksmingumo duomenis ir informaciją apie vartojant kalcitoniną kylančią vėžio riziką, surinktą atliekant ikiklinikinius, klinikinius ir farmakoepidemiologinius tyrimus ir nurodytą po vaistinių preparatų pateikimo rinkai gautuose spontaniniuose pranešimuose bei paskelbtoje literatūroje. CHMP taip pat apsvarstė kreipimosi procedūros metu trečiųjų šalių pateiktą informaciją.

- **Veiksmingumas**

Šios procedūros metu peržiūrėtos šiuo metu galiojančios indikacijos, patvirtintos 2003 m. užbaigus ankstesnę kreipimosi procedūrą.

Be paskelbtos literatūros, susijusios su piktybinės ligos sukeltos hiperkalcemijos gydymu švirkščiamuoju kalcitoninu, ši indikacija pagrįsta ir pripažįstamu šio vaisto naudojimu klinikinėje praktikoje.

Dėl švirkščiamojo kalcitonino vartojimo siekiant išvengti ūmaus kaulinio audinio nykimo – veiksmingumo įrodymai pateikti remiantis paskelbta literatūra. CHMP sutiko, kad pateikta šiek tiek įrodymų, patvirtinančių kalcitonino veiksmingumą esant šia indikacijai; šie įrodymai daugiausia pagrįsti *Tsakalakos et al* tyrimu.

Dėl Pedžeto ligos pažymėtina, kad veiksmingumo įrodymai pateikti remiantis literatūroje paskelbtais keliais nedideliais tyrimais, kuriuose daugeliu atvejų gydymas buvo tęsiamas 3–18 mėnesių. Remdamasis šiais duomenimis, CHMP patvirtino švirkščiamojo kalcitonino naudą taikant trumpalaikį Pedžeto ligos gydymą.

Lūžių prevencijos sergant osteoporoze indikacija pagrįsta pakankamai didelio placebu kontroliuojamo dvigubai koduoto pakartotinių osteoporozinių lūžių prevencijos tyrimo PROOF (angl. *Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) rezultatais. Atlikus šį pagrindinį tyrimą, nustatyta, kad tik viena iš tirtų dozių (200 TV/kalcitonino per parą) buvo susijusi su statistiškai reikšmingu poveikiu, nors analizuojant pacientus, kurie patyrė bent 2 naujus slankstelių lūžius, statistiškai reikšmingo šios dozės poveikio nenustatyta. Nesant poveikio priklausomybės nuo dozės, dar vienas šio tyrimo rezultatų trūkumas – svarbūs metodologiniai trūkumai (atliekant daugiamačius palyginimus, duomenys nepakoreguoti, be to, iš tyrimo pasitraukė labai didelė tiriamųjų procentinė dalis). Net ir nepaisant šių trūkumų, bendra kalcitonino klinikinė nauda gydant osteoporozę yra labai nedidelė – absoliutus sumažėjimas gydant pacientus, kurie patyrė ≥1 ir ≥2 naujus slankstelių lūžius, buvo maždaug 6 ir 1,7 %, palyginti su pacientais, vartojusiais placebą.

- **Saugumas**

Šios procedūros metu CHMP peržiūrėjo turimus įrodymus, susijusius su vėžio rizika vartojant kalcitoniną.

Atlikus tyrimą CT320 (tyrimas PROOF), kuris buvo didžiausias į nosį vartojamo kalcitonino tyrimas, gauta duomenų, įrodančių, kad kalcitonino atšakos pacientams kyla didesnė vėžio rizika, palyginti su placebo atšaka, nors pateikti rezultatai nėra statistiškai reikšmingi (santykinė rizika, 95 % pasikliautinasis intervalas: 1,47 (0,91–2,36).

Galimą kalcitonino sąsają su vėžio rizika taip pat patvirtina vieno iš rinkodaros teisės turėtojų atlikta 17 atsitiktinės atrankos kontroliuojamų dvigubai koduotų tyrimų naudojant į nosį vartojamą

kalcitoniną metaanalizė. Vėžio rizikos santykis (RS) šiuose tyrimuose dalyvavusių kalcitoniną vartojusių pacientų grupėje buvo 1,61 (1,11–2,34). Įtraukus tyrimus, kuriuos atliekant piktybinių ligų atvejų nenustatyta, apytikris RS – 2,12. Atliekant į nosį vartojamo kalcitonino tyrimus, kalcitoninu gydytų pacientų grupėje absoliuti vėžio rizika buvo 2,36 % didesnė nei placebo grupėje. Dažniausios piktybinių ligų formos, apie kurias pranešta, buvo bazinių ląstelių karcinoma ir krūties vėžys.

Be to, atlikus mirtingumo analizę nustatyta, kad šiuose tyrimuose nuo vėžio mirė tik kalcitoninu gydyti pacientai, o tai leidžia manyti, kad kalcitoninas skatina navikų augimą.

Dar daugiau teigiamos kalcitonino ir vėžio sąsajos įrodymų gauta išanalizavus neseniai atliktus naujo geriamojo kalcitonino preparato tyrimus. Du iš šių tyrimų buvo osteoartrito tyrimai (C2301 ir C2302), kuriuose pacientai vartojo po 0,8 mg kalcitonino du kartus per parą, trečiasis – naujo geriamojo kalcitonino preparato III fazės tyrimas A2303, kuriame dalyvavo osteoporoze sergančios moterys, kurioms prasidėjęs pomenopauzinis laikotarpis.

Atliekant pirmąjį iš šių tyrimų (tyrimas C2301), kalcitoninu gydytų pacientų grupėje nustatyta statistiškai reikšminga didesnė vėžio rizika nei placebo grupėje (sergamumo koeficientas 4,13 (1,67–10,19). Dažniausia piktybinės ligos forma, apie kurią pranešta atliekant šį tyrimą, buvo prostatos vėžys. Todėl, užbaigus šiuos du osteoartrito tyrimus, vykdyta aktyvi visų juose dalyvavusių vyrų tikrinimo dėl prostatos vėžio *post-host* programa. Kituose dviejuose naujo geriamojo preparato tyrimuose padidėjusi vėžio rizika vartojant kalcitoniną nebuvo statistiškai reikšminga (atliekant tyrimą C2302 – sergamumo koeficientas: 1,61 (0,81–3,16), atliekant tyrimą A2303 – 1,10 (0,82–1,48). Tokius skirtingus rezultatus būtų galima paaiškinti atliekant osteoporozės tyrimą vartota mažesne vaisto doze ir tuo, kad atliekant antrąjį osteoporozės tyrimą pirma laiko iš tyrimo pasitraukė dalyviai vyrai ir buvo vykdoma aktyvi patikrinimo dėl prostatos vėžio programa, kurios metu nustatyta dar daugiau vėžio atvejų ir kuri galėjo „paslėpti" galimus vėžio atvejų neatitikimus skirtingose šių tyrimų gydymo atšakose. Nepaisant to, atliekant visus tyrimus, daugiau piktybinių ligų atvejų užregistruota kalcitoninu gydytų pacientų grupėje (palyginti su placebu). Be to, atlikus naujo preparato tyrimų metaanalizę, kalcitoninu gydytų pacientų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas sergamumo koeficiento padidėjimas – 1,33 (1,035–1,72), panašus į nustatytą į nosį vartojamų preparatų tyrimuose. Svarbu tai, kad šiuose tyrimuose mirtingumas nuo vėžio tarp kalcitoninu gydytų pacientų taip pat buvo gerokai didesnis nei tarp vartojusių placebą (7 atvejai (37,5 %), palyginti su 2 atvejais (10,5 %).

Dėl prostatos vėžio pažymėtina, kad išanalizavus informaciją apie visų pirmuose dviejuose osteoartrito tyrimuose C2301 ir C2302 dalyvavusių pacientų vyrų prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekį, nustatyta, kad kalcitoninas neturi poveikio PSA kiekiui. Tačiau pati PSA analizė nelabai vertinga, nes žinoma, kad įtakos PSA vertėms gali turėti ir kiti veiksniai, ne tik prostatos vėžys, tačiau jais negalima paaiškinti didesnio prostatos vėžio atvejų skaičiaus tarp kalcitoninu gydytų pacientų. Daugelis paskelbtų tyrimų, kuriuose naudotos prostatos vėžio ląstelių linijos ir gyvūnų modeliai, taip pat leidžia manyti, kad kalcitoninas turi įtaką prostatos vėžio progresavimui. Nors ligi šiol manyta, kad šių pavienių tyrimų nepakanka priežastiniam ryšiui nustatyti – dėl tam tikrų svarbių trūkumų ir dėl to, kad nėra jokių tvirtų rizikos žmonėms įrodymų, – atsižvelgiant į naujesnius kalcitonino klinikinių tyrimų duomenis, jie vėl tampa reikšmingi.

Taip pat atlikta duomenų iš „Sanofi-Aventis" farmakologinio budrumo duomenų bazės ir „Novartis" visuotinio saugumo duomenų bazės analizė, siekiant nustatyti visus atvejus, susijusius su organų sistemų klase „Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai". Turint omeny, kad dauguma šių atvejų patvirtinti vos vienu kitu dokumentu, nustatyti nepageidaujamo reiškinio, kaip antai vėžio, priežastinį ryšį su vaistiniu preparatu remiantis vien spontaniniais pranešimais neįmanoma.

Atsižvelgiant į geriamųjų ir į nosį vartojamų preparatų tyrimų rezultatų nuoseklumą, galima manyti, kad užregistruoti reiškiniai priežastiniu ryšiu susiję su kalcitoninu. Dauguma vėžio atvejų, apie kuriuos pranešta atliekant kalcitonino tyrimus, užregistruoti praėjus 12 mėnesių nuo gydymo. Galimas tokio palyginti trumpo laiko iki ligos pradžios paaiškinimas yra tai, kad kalcitoninas skatina naviko augimą, o ne onkogenezę; apie tai užsimenama ir paskelbtoje literatūroje apie kalcitonino įtaką prostatos vėžiui. Tačiau, nepaisant to, kad kalcitoninas gali būti susijęs su vėžio augimo skatinimu, tikslus mechanizmas, kuriuo būtų galima paaiškinti, kodėl tarp kalcitoninu gydytų pacientų daugiau piktybinės ligos atvejų, dar ne visiškai ištirtas.

Atsižvelgiant į tai, kad pastaraisiais metais mažėjo kalcitonino vartojimo mastas, galima manyti, kad šiuo metu nėra daug galimybių toliau tirti minėtą sąsają atliekant epidemiologinius tyrimus; atlikti tokius tyrimus ir tinkamai kontroliuoti visus galimus su vėžiu susijusius iškraipančiuosius faktorius bet kuriuo atveju būtų sunku.

Apskritai atrodo, kad yra pakankamai ir nuoseklių į nosį vartojamų ir geriamųjų kalcitonino preparatų tyrimų duomenų, kuriais patvirtinama, kad kalcitoninas susijęs su didesne vėžio rizika. Tai tikriausiai susiję su naviko augimo pagreitėjimu, apie kurį užsimenama ir paskelbtoje literatūroje.

Bendroji išvada

- Osteoporozės gydymas siekiant sumažinti slankstelių lūžių riziką (į nosį vartojami preparatai)

Negausius kalcitonino veiksmingumą esant šiai indikacijai patvirtinančius duomenis reikėtų sugretinti su padidėjusia vėžio rizika, kuri įrodyta atlikus kalcitonino tyrimų analizę. Įvairiuose klinikiniuose tyrimuose surinktų duomenų nuoseklumas – tvirtas priežastinio ryšio įrodymas. Nors nevisiškai aišku, kokio dydžio ši rizika iš tiesų yra – o ji įvairių tyrimų metu buvo skirtinga – santykinė vėžio rizika kalcitoninu gydytų pacientų grupėje nuosekliai didesnė nei pacientų, kurie vartojo placebą.

Atsižvelgiant į negausius veiksmingumo įrodymus, su kalcitonino vartojimu susijusią vėžio riziką ir ilgą gydymo trukmę, kuri būtina esant šiai indikacijai, pagal osteoporozės gydymo, siekiant sumažinti slankstelių lūžių riziką, indikaciją (tai yra vienintelė šios farmacinės formos preparato indikacija) į nosį vartojamo kalcitonino naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

- Pedžeto ligos gydymas (švirkščiamieji preparatai)

Kaip aptarta pirmiau, kalcitonino veiksmingumas gydant Pedžeto ligą yra nedidelis ir iš dalies pagrįstas gerai žinoma jo naudojimo paskirtimi bei farmakologiniu patikimumu.

Atsižvelgdamas į iškilusius nerimą dėl saugumo keliančius klausimus, CHMP laikėsi nuomonės, kad būtina apriboti tikslinę šios indikacijos populiaciją. Atsižvelgdamas į galimybę vartoti kitas gydymo priemonės, CHMP nutarė, kad gydant Pedžeto ligą kalcitoninas turėtų būti vartojamas ne ilgiau kaip 3 mėnesius ir skiriamas tik tiems pacientams, kurių gydymas kitomis priemonėmis neveiksmingas arba kuriems toks gydymas netinka, pvz., turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų. CHMP sutarė, kad išimtinėmis aplinkybėmis, pvz., gydant pacientus, kuriems gresia patologinis lūžis, gydymo trukmę galima pailginti iki rekomenduojamų ne daugiau kaip 6 mėnesių. Be to, sutarta, kad galima apsvarstyti galimybę periodiškai kartoti šių pacientų gydymą, atsižvelgiant į galimą naudą ir vėžio sąsają su ilgalaikiu kalcitonino vartojimu.

- Ūmaus kaulinio audinio nykimo dėl staigios imobilizacijos prevencija, taikoma, pvz., pacientams, neseniai patyrusiems osteoporozinių lūžių (švirkščiamieji preparatai)

Pagal šią indikaciją vartojamo preparato veiksmingumo įrodymų yra labai nedaug. Tačiau manoma, kad dėl numatomo trumpalaikio šių pacientų gydymo kalcitoninu galima vėžio rizika

turėtų sumažėti iki mažiausios ribos, todėl laikomasi nuomonės, kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau gydymo trukmė turėtų būti apribota. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 2 savaites, kuri jokiais atvejais neturėtų viršyti 4 savaičių.

- Piktybinės ligos sukeltos hiperkalcemijos gydymas (švirkščiamieji preparatai)

Kalcitonino veiksmingumą esant šiai indikacijai patvirtina pripažįstamas šio vaisto naudojimas klinikinėje praktikoje. Atsižvelgiant į šios indikacijos ypatumus esant pažengusios stadijos vėžiui, pagal šią indikaciją vartojamų preparatų naudos ir rizikos santykis vis tik laikomas teigiamu.

Rizikos mažinimo priemonės

Siekdamas išsaugoti teigiamą pagal švirkščiamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, indikacijas vartojamų vaistų naudos ir rizikos santykį, CHMP rekomendavo į preparato informacinius dokumentus įtraukti tam tikrus pakeitimus, daugiausia susijusius su vėžio rizika.

CHMP taip pat patvirtino pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (angl. *Dear Healthcare Professional Communication*, DHPC), kuriuo numatoma informuoti juos apie dabartinės peržiūros rezultatus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad pagal Pedžeto ligos ir piktybinės ligos sukeltos hiperkalcemijos gydymo bei ūmaus kaulinio audinio nykimo dėl staigios imobilizacijos prevencijos indikacijas įprastinėmis vartojimo sąlygomis vartojamų švirkščiamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai, nustatyti indikacijos (Pedžeto ligos) apribojimai ir apribota gydymo trukmė.

Komitetas taip pat padarė išvadą, kad pagal osteoporozės gydymo indikaciją įprastomis vartojimo sąlygomis į nosį vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas, ir rekomenduoja sustabdyti susijusių rinkodaros teisių galiojimą.

Norėdamas (-i), kad sustabdytas rinkodaros teisių galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros teisės turėtojas (-ai) turi pateikti naujų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų duomenų, kuriais būtų tvirtai įrodyta, kad vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, teikiama nauda yra didesnė už jų keliamą riziką osteoporoze sergantiems pacientams, atsižvelgiant į padidėjusią vėžio ir mirties nuo vėžio riziką, susijusią su ilgalaikiu kalcitonino vartojimu.

Pakartotinio nuomonės nagrinėjimo procedūra

Po to, kai 2012 m. liepos mėn. CHMP posėdyje buvo priimta CHMP nuomonė ir rekomendacijos, 2012 m. rugpjūčio 8 d. iš vieno iš rinkodaros teisės turėtojų – kreipimosi procedūroje dalyvavusios bendrovės „Therapicon" – buvo gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę. Priežastys, dėl kurių prašyta pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, pateiktos 2012 m. rugsėjo 22 d. Pakartotinis priimtos CHMP nuomonės nagrinėjimas buvo susijęs su pagal indikaciją „*osteoporozės gydymas siekiant sumažinti slankstelių lūžių riziką*" į nosį vartojamų kalcitonino preparatų naudos ir rizikos santykiu.

Prieštaravimus sukėlę moksliniai klausimai, kuriuos rinkodaros teisės turėtojai iškėlė aiškindami prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, susiję su kalcitonino veiksmingumu, saugumu vėžio rizikos požiūriu (neklinikiniai tyrimai, farmakologinis budrumas ir statistiniai metodai) ir bendru jo naudos ir rizikos įvertinimu. CHMP išvados dėl rinkodaros teisės turėtojo iškeltų klausimų pateikiamos toliau.

2012 m. lapkričio 6 d. CHMP taip pat konsultavosi su ekspertų grupe, siekdamas sužinoti jų nuomonę keliais klausimais.

- Veiksmingumo aspektai

CHMP sutinka, jog tyrimas PROOF patvirtina kalcitonino veiksmingumą siekiant sumažinti slankstelių lūžių riziką 200 TV dozės grupėje (kai p=0,032), nesant statistiškai reikšmingų pokyčių mažesnės (100 TV) ir didesnės (400 TV) dozių grupėse. Tačiau, kaip ir anksčiau, CHMP nerimą kelia tai, kad atliekant šį tyrimą, nenustatyta dozės ir atsako į gydymą santykio, ir neišvengta kitų metodologinių trūkumų.

Rinkodaros teisės turėtojas argumentavo, kad vertinant vaisto veiksmingumą pagal kaulų mineralinio tankio (KMT) padidėjimą, nepakankamai įvertinamas jo veiksmingumas siekiant išvengti kaulų lūžių. CHMP nuomone, vertinant vaisto veiksmingumą, KMT tebėra svarbus pakaitinis rodiklis, kuris kalcitonino grupėje buvo nors ir nedaug, bet statistiškai reikšmingai didesnis, nei placebo grupėje.

- Saugumo aspektai

Rinkodaros teisės turėtojas aptarė kelis su neklinikiniais tyrimais, farmakologiniu budrumu ir statistiniais metodais susijusius klausimus, kurių iškilo dėl CHMP atlikto vėžio rizikos vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra kalcitonino, vertinimo.

Su neklinikiniais tyrimais susiję aspektai

CHMP laikosi nuomonės, jog negalima padaryti išvados dėl kalcitonino sąsajos su vėžio progresavimu remiantis leidiniuose paskelbtų neklinikinių *in vitro* tyrimų rezultatais. Iš šių duomenų matyti, kad kalcitoninas kažkiek susijęs su prostatos vėžiu, tačiau generalizuoti šių rezultatų negalima. Šiuo atveju svarbiausi neklinikiniai tyrimai yra ilgalaikiai kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis, tačiau šių tyrimų išvados dėl vėžio rizikos vartojant kalcitoniną nėra įtikinamos.

Statistiniai klausimai (metaanalizė)

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat iškėlė kelis klausimus dėl 17-os į nosį vartojamų kalcitonino preparatų tyrimų metaanalizės metodologinių trūkumų ir pateikė pakartotinai atliktą duomenų analizę. Rinkodaros teisės turėtojas teigia, kad atliekant į metaanalizę įtrauktus tyrimus nebuvo apibrėžtas PICO modelis – populiacija, intervencinė priemonė, palyginamoji grupė ir rezultatai (angl. *population, intervention, comparison and outcome*). CHMP atkreipė dėmesį, kad bet kokia saugumo analizės tikslais atliekama metaanalizė visada, pagal apibrėžtį, atliekama *post-hoc;* tokios analizės tikslas – taikant kiekybinius metodus atmesti galimos žalos pacientams galimybę. Todėl CHMP nusprendė, kad šiuo tikslu rinkodaros teisės turėtojas taikė tinkamus metodus.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat abejoja dėl atlikus turimus klinikinius tyrimus gautų įrodymų, kuriais pagrįstas preparato veiksmingumas, patikimumo, teigdamas, kad dėl iškraipančiųjų veiksnių šių įrodymų negalima naudoti vertinant preparato saugumą. Nors šis argumentas tikriausiai tiktų kalbant apie stebimuosius tyrimus, CHMP laikosi nuomonės, kad galimas šališkumas atliekant atsitiktinės atrankos klinikinius tyrimus, kuris galėtų būti palankus vienai iš gydymo atšakų, mažai tikėtinas, nes taikant atsitiktinės atrankos procedūrą, sudaromos pakankamai proporcingos tiriamųjų grupės. Nepaisant to, CHMP priėjo prie išvados, kad yra įrodymų, kurie patvirtina, kad vartojant kalcitoniną vėžio rizika didėja, ir šie įrodymai iš dalies nuoseklūs, ypač vertinant didesnius tyrimus.

Rinkodaros teisės turėtojas laikosi nuomonės, jog nėra pagrindo į metaanalizę neįtraukti keturių tyrimų, kurių metu vėžio atvejų nebuvo nustatyta. Nors CHMP pripažįsta, kad į metaanalizę

įtraukus pavienius tyrimus arba jų neįtraukus, bendrasis rizikos santykis (RS) sumažėtų arba padidėtų, plačiai pripažįstama, jog siekiant įvertinti rezultatų tvirtumą, būtų prasminga atlikti kelias tikslumo analizes. CHMP laikosi nuomonės, kad šie skirtumai nėra pakankamai įtikinami, kad komitetas pakeistų savo ankstesnę išvadą dėl vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra kalcitonino, kylančios didesnės vėžio rizikos.

Rinkodaros teisės turėtojas abejoja dėl metaanalizės rezultatų, nes nepaisant heterogeniškumo, taikyti nustatyto poveikio modeliai. CHMP nuomone, šiam argumentui būtų galima pritarti, jeigu būtų atliekama tyrimų su peroralinias preparatais metaanalizė, tačiau atliekant visų tyrimų su į nosį vartojamais preparatais analizę ir nesant aiškaus heterogeniškumo, šis argumentas netinkamas. Be to, nepaisant tam tikrais atvejais galbūt nepasiekto duomenų statistinio reikšmingumo, matoma akivaizdi, nuosekli ir aiški padidėjusią vėžio riziką patvirtinantį tendencija. Tokiomis aplinkybėmis statistinis reikšmingumas ne toks svarbus kaip klinikinis relevantiškumas.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat atkreipia dėmesį, kad atliekant analizę taikytas taškinis įvertis RS, kurį naudojant yra didesnė tikimybė gauti reikšmingą rezultatą, nei naudojant susijusį santykinės rizikos (SR) rodiklį. Tačiau CHMP laikėsi nuomonės, kad nepaisant to, ar naudojamas RS ar SR, tendencija akivaizdi ir iš dalies tokias išvadas būtų galima padaryti netgi remiantis apytikriais rodikliais. Nors CHMP pripažįsta, kad pateikti suvestiniai statistiniai duomenys nenuoseklūs, komiteto nuomone, tai neturi poveikio bendram duomenų vertinimui arba tas poveikis yra labai nedidelis.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat argumentavo, kad pagal *Bradford-Hill* kriterijus, į kuriuos buvo atsižvelgta ir kurie buvo įvertinti, priežastinis kalcitonino vartojimo ir padidėjusios vėžio rizikos ryšis neįrodytas. Tačiau nė vienu iš pateiktų argumentų nepavyko paneigti išvados, kuri padaryta remiantis į nosį (ir per burną) vartojamų vaistų tyrimų rezultatais, o tai leidžia manyti, kad kalcitonino vartojimas susijęs su padidėjusia vėžio rizika.

Farmakologinis budrumas

Rinkodaros teisės turėtojas aptarė nedidelį po vaisto pateikimo rinkai užregistruotų spontaninių pranešimų apie vėžio atvejus tarp kalcitoniną vartojančių pacientų skaičių. CHMP atkreipė dėmėsi, kad šiuo konkrečiu atveju, t. y. kai analizuojamas reiškinys (piktybinės ligos) yra paplitęs tikslinėje populiacijoje, kurioje tuo pat metu vartojami kiti vaistai ir laikui bėgant didėja ligos rizika, ir dėl to gydytojams labai retai pavyksta nustatyti galimą ryšį, toks nedidelis pranešimų skaičius nėra netikėtas. Kitas veiksnys, kuriuo būtų galima paaiškinti nedidelį pranešimų skaičių, yra tai, kad kalcitonino rinkodaros teisė suteikta prieš beveik 40 metų. Todėl remiantis negausiais visuotinėje saugumo duomenų bazėje užregistruotais vėžio atvejais tarp kalcitoninu gydomų ar gydytų pacientų, visų pirma atsižvelgiant į klinikinių tyrimų duomenis, negalima padaryti jokių išvadų.

- Bendras naudos ir rizikos vertinimas

Kaip minėta pirmiau, sutariama, kad tyrimas PROOF patvirtina, jog kalcitoninas šiek tiek sumažina slankstelių lūžių riziką. Tačiau nauji su vėžio rizika susiję įrodymai turi poveikį vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, saugumo charakteristikoms.

Iš į nosį vartojamų kalcitonino preparatų tyrimų metaanalizės duomenų matyti, kad į nosį vartojamais kalcitonino preparatais gydytiems pacientams kilo didesnė vėžio rizika, nei vartojusiems placebą. Kaip ir tikėtasi, į metaanalizę neįtraukus keturių tyrimų, kurių metu nebuvo nustatyta vėžio atvejų, apskaičiuota vėžio rizika yra didesnė. Šiuos duomenis taip pat patvirtina 3 tyrimų su peroraliniais preparatais (C2301, C2302 ir A2303) metaanalizės duomenys.

Pripažįstant galimus į analizę įtrauktų klinikinių tyrimų trūkumus, nustatytą padidėjusią vėžio riziką reikia vertinti atsižvelgiant į nedidelę kalcitonino naudą.

Pakartotinio nuomonės nagrinėjimo procedūros bendroji išvada

Pakartotino nuomonės nagrinėjimo procedūra buvo susijusi su pagal indikaciją „osteoporozės gydymas siekiant sumažinti slankstelių lūžių riziką" į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, naudos ir rizikos santykiu.

Remdamasis visais turimais duomenimis apie į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, saugumą ir veiksmingumą ir atsižvelgęs į *ad hoc* ekspertų posėdžio metu priimtą nuomonę, CHMP patvirtino savo pirminę išvadą, kad nedidelį pagal šią indikaciją vartojamo kalcitonino veiksmingumą reikėtų vertinti atsižvelgiant į klinikinių tyrimų metu surinktus įrodymus, kad ilgalaikis šio vaisto vartojimas didina vėžio riziką.

Atsižvelgiant į negausius kalcitonino veiksmingumo įrodymus, vartojant šį vaistą kylančią vėžio riziką ir ilgą pagal šią indikaciją taikomo gydymo trukmę, laikomasi nuomonės, kad pagal osteoporozės gydymo siekiant sumažinti slankstelių lūžių riziką indikaciją (kuri yra vienintelė šios farmacinės formos preparatų indikacija) į nosį vartojamų kalcitonino preparatų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Todėl komitetas priėjo prie išvados, kad pagal osteoporozės gydymo indikaciją į nosį vartojamų preparatų su kalcitoninu naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas ir rekomenduoja sustabdyti susijusių rinkodaros teisių galiojimą.

Siekdamas (-i), kad sustabdytas rinkodaros teisių galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros teisės turėtojas (-ai) turėtų pateikti naujo atsitiktinės atrankos kontroliuojamo tyrimo duomenis, kuriais būtų galima tvirtai įrodyti, jog vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, nauda yra didesnė už jų keliamą riziką gydant osteoporoze sergančius pacientus, atsižvelgiant į su ilgalaikiu kalcitonino vartojimu susijusią padidėjusią vėžio ir mirties nuo vėžio riziką.

Pagrindas keisti švirkščiamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, rinkodaros teisės sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino;
- komitetas aptarė visus turimus duomenis apie vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, veiksmingumą ir saugumą, ypač naujus duomenis, susijusius su vėžio rizika;
- komiteto nuomone, klinikinių tyrimų duomenys patvirtina, kad ilgalaikis kalcitonino vartojimas didina vėžio riziką;
- todėl komitetas apsvarstė įprastinėmis vartojimo sąlygomis vartojamų švirkščiamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, naudos ir rizikos santykį pagal kiekvieną patvirtintą indikaciją ir priėjo prie išvados, kad:
    - gydant Pedžeto ligą, šių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu gydymas tęsiamas ne ilgiau kaip 3 mėnesius ir taikomas tik tiems pacientams, kurių gydymas kitomis priemonėmis neveiksmingas arba kuriems toks gydymas netinka, pvz., turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų. Išimtinėmis aplinkybėmis gydymo trukmę galima pailginti iki ne ilgiau kaip 6 mėnesių, be to, galima apsvarstyti galimybę periodiškai kartoti gydymą;
    - taikant ūmaus kaulinio audinio nykimo dėl staigios imobilizacijos prevenciją, pvz., pacientams, kurie neseniai patyrė osteoporozinių lūžių, šių preparatų naudos ir rizikos

santykis tebėra teigiamas, jeigu gydymas tęsiamas ne ilgiau kaip 2 savaites ir jokiais atvejais neviršija 4 savaičių;

- gydant piktybinės ligos sukeltą hiperkalcemiją, šių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu gydymas tęsiamas kuo trumpesnį laiką ir vartojama mažiausia veiksminga vaistų dozė;

- komitetas laikėsi nuomonės, kad siekiant išsaugoti teigiamą pagal pirmiau minėtas indikacijas vartojamų preparatų naudos ir rizikos santykį, į preparato informacinius dokumentus (4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas", 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės" ir 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis") reikėtų įtraukti papildomus pakeitimus, susijusius su vėžio rizika;

todėl komitetas rekomendavo keisti (švirkščiamųjų) vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, rinkodaros teisių sąlygas atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.

Pagrindas sustabdyti į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, rinkodaros teisės galiojimą

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino;
- komitetas aptarė visus turimus duomenis apie vaistų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, veiksmingumą ir saugumą, ypač naujus duomenis, susijusius su vėžio rizika;
- komiteto nuomone, klinikinių tyrimų duomenys patvirtina, kad ilgalaikis kalcitonino vartojimas didina vėžio riziką;
- atsižvelgdamas į ankstesnę peržiūrą ir nesant naujų veiksmingumo duomenų, komitetas laikėsi nuomonės, kad į nosį vartojami vaistai, kurių sudėtyje yra kalcitonino, gali būti veiksmingi gydant patvirtintą pomenopauzinę osteoporozę, kad sumažėtų slankstelių lūžių rizika. Tačiau įrodymų, kurie patvirtintų, kad pagal šią indikaciją į nosį vartojami vaistai su kalcitoninu yra veiksmingi, tebėra mažai;
- komitetas taip pat atsižvelgė į tai, kad į nosį vartojamais kalcitonino preparatais osteoporoze sergantys pacientai bus gydomi ilgą laiką;
- atsižvelgdamas į naujus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus, susijusius su vėžio rizika taikant ilgalaikį gydymą, ir nedidelį kalcitonino veiksmingumą gydant osteoporozę, komitetas laikosi nuomonės, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį įprastinėmis vartojimo sąlygomis į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalcitonino, naudos ir rizikos santykis nėra teigimas;

todėl komitetas rekomendavo sustabdyti į nosį vartojamo kalcitonino rinkodaros teisių galiojimą.

Sustabdyto rinkodaros teisių galiojimo atnaujinimo sąlygos nurodytos nuomonės IV priede.