

II pielikums

Zinātniskie secinājumi par

**kalcionīnu saturošo injicējamo zāļu formu reģistrācijas apliecību
nosacījumu izmaiņām**

un

**kalcionīna intranazālo zāļu formu reģistrācijas apliecību apturēšanu un
šādas rīcības pamatojums**

Zinātniskie secinājumi

Kalcitonīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Kalcitonīns ir hipokalēmiska viela, ko sintezē vairogdziedzeris. Tā hipokalēmiskās īpašības nosaka galvenokārt osteoklastu medītētas kaulu rezorbcijas inhibīcija.

Kalcitonīna parenterālās zāļu formas Eiropā pirmo reizi reģistrēja 1973. gadā. Kopš 1987. gada kalcitonīns ir pieejams arī intranazālas zāļu formas veidā. Kalcitonīns pašlaik ir reģistrēts lielākajā daļā Eiropas dalībvalstu.

Injicējamais kalcitonīns ir pieejams kā šķīdums injekcijām vai infūzijām pa 50, 100 vai 200 starptautiskām vienībām (SV/ml). Viena starptautiskā vienība atbilst aptuveni 0,2 µg sintētiskā laša kalcitonīna. Zāles var ievadīt intramuskulāri, subkutāni vai intravenozi. Intranazālā zāļu forma ir pieejama pa 100 vai 200 starptautiskām vienībām (SV/ml).

Nesen izstrādāta jauna kalcitonīna zāļu forma, kas sastāv no peptīdu hormona un 5-CNAC (8-(N-2-hidroksi-5-hlorbenzoi)-amino-karpilskābes, jaunizveidotas vielas, kas veicina peptīda uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā. Šī jaunā perorālā zāļu forma nav iesniegta reģistrācijai nevienā Eiropas Savienības dalībvalstī.

Iepriekš tika izteiktas bažas par efektivitāti noteiktu indikāciju gadījumā, kā rezultātā 2000. gadā ierosināja pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 75/319/EK 12. pantu (atbilst Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam). Pēc pieejamo datu pārskatīšanas *CHMP* (iepriekš *CPMP*) 2002. gada 21. novembrī pieņēma atzinumu par labvēlīgu injicējamā kalcitonīna ieguvumu un riska attiecību šādu indikāciju gadījumā:

- akūta kaulaudu zuduma profilakse pēkšņas imobilizācijas gadījumā, piemēram, pacientiem, kam nesen bijuši osteoporotiski lūzumi;
- Pedžeta slimība;
- hiperkalcēmija ļaundabīgas slimības gadījumā.

Uzskatīja, ka intranazāli lietojama kalcitonīna ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga tikai:

- diagnosticētas pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanā, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku; gūžas lūzumu mazināšanās nav pierādīta.

Komisija lēmu par šo iepriekšējo pārvērtēšanas procedūru pieņēma 2003. gada 12. jūnijā.

Dažādos laika punktos izteiktas un izvērtētas bažas par iespējamo saistību starp kalcitonīnu un prostatas vēzi. Taču pārskatot tolaik pieejamos datus, valstu kompetentās iestādes nekonstatēja cēlonisku saistību. Taču šo jautājumu rūpīgi uzraudzīja.

2010. gada novembrī divos klīniskos pētījumos ar jauno perorālo kalcitonīna zāļu formu novēroja sākotnējās ar prostatas vēzi saistītās drošuma atrades. Pamatojoties uz šo jauno drošuma informāciju, Apvienotā Karaliste lūdza Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) atzinumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, vai kalcitonīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāsaglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

CHMP pārskatīja pašlaik pieejamos īstermiņa un ilgtermiņa pierādījumus par kalcitonīna iedarbīgumu reģistrēto indikāciju gadījumā (saskaņā ar Komisijas lēmumu 2003. gada 12. jūnijā), kā arī informāciju par kalcitonīna radīto vēža risku, kas iegūta preklīniskos pētījumos, klīniskos pētījumos,

pēcreģistrācijas spontānos ziņojumos, farmakoepidemioloģiskos pētījumos un no literatūras publikācijām. *CHMP* izvērtēja arī trešo pušu pārvērtēšanas procedūras laikā sniegto informāciju.

- **Iedarbīgums**

Šajā procedūrā pārskatīja pašlaik atbilstoši iepriekšējās, 2003. gadā noslēgtās pārvērtēšanas procedūras iznākamam reģistrētās indikācijas.

Papildus literatūras publikācijām par injicējamā kalcitonīna lietošanu ļaundabīgas slimības izraisītas hiperkalcēmijas gadījumā šo indikāciju atbalsta arī tā plašā lietošana klīniskajā praksē.

Attiecībā uz injicējamā kalcitonīna lietošanu akūta kaulaudu zuduma profilaksei pierādījumi par iedarbīgumu ir balstīti uz publicēto literatūru. *CHMP* ņēma vērā, ka ir sniegti daži pierādījumi par iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā, un tos galvenokārt sniedzis *Tsakalaks* ar līdzstrādniekiem.

Pedžeta slimības gadījumā pierādījumi par iedarbīgumu ir balstīti uz literatūrā publicēto informāciju par vairākiem nelieliem pētījumiem, kuros ārstēšanas ilgums vairumā gadījumu bija 3 – 18 mēneši. Pamatojoties uz šiem datiem, *CHMP* apstiprināja injicējamā kalcitonīna ieguvumus, veicot īslaicīgu Pedžeta slimības ārstēšanu.

Osteoporotisku lūzumu profilakses indikāciju atbalsta atbilstoša lieluma, placebo kontrolēta dubultmaskēta pētījuma *PROOF* (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures* – osteoporotisku lūzumu recidīva profilakse) rezultāti. Šis pivotālais pētījums liecināja, ka tikai viena no pētītajām devām – 200 SV kalcitonīna dienā bija saistīta ar statistiski nozīmīgu ietekmi, lai gan, analizējot datus par pacientiem, kam ir vismaz divi jauni mugurkaula skriemeļu lūzumi, statistisku nozīmību nekonstatēja. Papildus tam, ka trūkst atbildes reakcijas uz devu, šī pētījuma rezultātus ierobežo arī nozīmīgi metodoloģiski trūkumi (nav veikta pielāgošana vairākām pārbaudēm un (procentuāli) ļoti daudz tādu pacientu, kuri pārtrauca dalību pētījumā). Pat ņemot vērā šos ierobežojumus, kalcitonīna vispārējais klīniskais ieguvums osteoporozes gadījumā ir ļoti mērens, un absolūtais samazinājums pacientiem ar ≥ 1 un ≥ 2 jauniem mugurkaula skriemeļu lūzumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietojuši placebo, ir attiecīgi aptuveni 6 % un 1,7 %.

- **Drošums**

Šīs procedūras laikā *CHMP* pārskatīja pierādījumus, kas pieejami par vēža risku kalcitonīna lietošanas gadījumā.

Lielākā ar intranazāli lietojamo kalcitonīnu veiktā pētījuma CT320 (zināma arī ar nosaukumu „*PROOF* pētījums”) rezultāti sniedz dažus pierādījumus par palielinātu vēža risku kalcitonīna grupā salīdzinājumā ar placebo, pat ja ziņotie rezultāti nav sasnieguši statistiskas nozīmības līmeni (relatīvais risks, 95 % TI: 1,47 (0,91 - 2,36)).

Papildu pierādījumus par iespējamu saistību starp kalcitonīnu un vēža risku sniedz metaanalīze, ko viens no reģistrācijas apliecības īpašniekiem veicis par 17 nejaušinātiem, kontrolētiem, dubultmaskētiem intranazāli lietota kalcitonīna pētījumiem. Vēža sastopamības krusteniskā attiecība šajos pētījumos ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem bija 1,61 (1,11 - 2,34). Iekļaujot pētījumus, kuros nav ziņots par ļaundabīgas slimības gadījumiem, aprēķinātā krusteniskā attiecība ir 2,12. Vēža absolūtā riska pieaugums ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo intranazālos pētījumos bija 2,36 %. Šajos pētījumos biežāk novērotās ļaundabīgās slimības bija bazālo šūnu karcinoma un krūts vēzis.

Turklāt mirstības analīze atklāja, ka šajos pētījumos no vēža mira tikai ar kalcitonīnu ārstētie pacienti, kas liecina, ka kalcitonīns paātrina audzēju augšanu.

Papildu pierādījumus par pozitīvu saistību starp kalcitonīnu un vēzi sniedza nesen ar jaunu kalcitonīna perorālo zāļu formu veiktu pētījumu analīze. Divi no tiem bija osteoartrīta pētījumi (C2301 un C2302), kuros pacienti saņēma 0,8 mg divreiz dienā. Trešais bija A2303 pētījums – III posma pētījums ar jauno kalcitonīna perorālo zāļu formu, kas veikts ar osteoporozi slimojošām pēcmenopauzes vecuma sievietēm.

Pirmajā no šiem pētījumiem (C2301 pētījumā) ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem ziņots par statistiski nozīmīgi palielinātu vēža risku salīdzinājumā ar placebo (sastopamības biežuma attiecība 4,13 (1,67 – 10,19)). Šajā pētījumā biežāk novērotā ļaundabīgā slimība bija prostatas vēzis. Tādēļ visiem divu osteoartrīta pētījumu vīrišķā dzimuma dalībniekiem ieviesa intensīvu *post-hoc* prostatas vēža skrīningprogrammu. Palielinātam vēža riskam, lietojot kalcitonīnu, divos citos pētījumos ar jauno perorālo zāļu formu nebija statistiski nozīmīga sastopamības biežuma attiecība – 1,61 (0,81 – 3,16) un 1,10 (0,82 – 1,48) attiecīgi C2302 un A2303 pētījumos. Iespējamais šo pretrunīgo rezultātu skaidrojums ir mazāka deva osteoporozes pētījumā, priekšlaicīga terapijas pārtraukšana vīriešu dzimuma pacientiem un intensīva prostatas vēža skrīningprogramma otrā osteoartrīta pētījumā, kurā konstatēja papildu gadījumus un kas varēja maskēt iespējamo neatbilstību starp vēža gadījumiem dažādās šo pētījumu terapijas grupās. Taču visos pētījumos ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem ļaundabīgu audzēju sastopamība bija lielāka nekā placebo lietotājiem. Turklāt ar jauno zāļu formu veikto pētījumu metaanalīze liecināja par statistiski nozīmīgu sastopamības biežuma attiecības pieaugumu ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem – 1,33 (1,035 – 1,72), līdzīgi intranazālos pētījumos novērotajam pieaugumam. Svarīgi, ka šajos pētījumos mirstība no vēža atkal ievērojami lielāka bija ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem nekā placebo lietotājiem; 7 gadījumi (37,5 %) salīdzinājumā ar 2 (10,5 %).

Attiecībā uz prostatas vēzi informācija, kas sniegta par prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni visiem vīriešu dzimuma pacientiem pirmajos divos osteoartrīta pētījumos C2301 un C2302 liecināja, ka kalcitonīns neietekmē PSA līmeni. Taču tikai PSA analīzei vien ir ierobežota vērtība, jo zināms, ka PSA vērtības var ietekmēt arī citi faktori, ne tikai prostatas vēzis, un ar to nevar izskaidrot lielāku prostatas vēža sastopamību ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem. Vairākas publikācijas par pētījumiem, kuros izmantotas prostatas vēža līnijas un dzīvnieku modeļi, arī liecina par kalcitonīna lomu prostatas vēža progresēšanā. Lai gan šos pētījumus atsevišķi līdz šim uzskatīja par nepietiekamiem, lai pierādītu cēlonisku saistību, jo bija konstatēti daži nozīmīgi ierobežojumi un nebija pārliecinošu pierādījumu par risku cilvēkiem, ņemot vērā jaunākos kalcitonīna klīniskajos pētījumos iegūtos datus, tie liecina par jaunu nozīmību.

Analizēja arī *Sanofi-Aventis* farmakovigilances datu bāzē un *Novartis* vispārējā drošuma datu bāzē iekļautos datus, lai konstatētu visus gadījumus, kas reģistrēti orgānu sistēmu klasifikācijas (SOC) sadaļā „Ļaundabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji”. Atceroties, ka lielākā daļa gadījumu ir ļoti vāji dokumentēti, nosakot cēlonisko saistību tādai zāļu nevēlamai blakusparādībai kā vēzis, balstīties tikai uz spontāniem ziņojumiem nav iespējams.

Rezultātu konsekvence perorālos un intranazālos pētījumos liecina, ka ziņotie gadījumi ir cēloniski saistīti ar kalcitonīnu. Lielākā daļa kalcitonīna pētījumos novēroto gadījumu radās pēc 12 ārstēšanas mēnešiem. Salīdzinoši ātrā parādīšanās laika iespējamais skaidrojums ir tāds, ka kalcitonīns veicina audzēja progresēšanu, nevis onkoģenēzi, par ko liecina arī publicētā literatūra attiecībā uz kalcitonīna lomu prostatas vēža gadījumā. Taču, neraugoties uz iespējamību, ka kalcitonīns veicina vēža attīstību, precīzs mehānisms, ar ko varētu izskaidrot palielināto ļaundabīgo audzēju sastopamību ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem, nav pilnībā noskaidrots.

Aizvien mazāka kalcitonīna izmantošana pēdējos gados liecina, ka iespēja turpināt pētīt saistību ar epidemioloģisku pētījumu palīdzību ir ierobežota, jo jebkurā gadījumā būtu grūti tos veikt un nodrošināt visu iespējamo vēzi ietekmējošo blakusfaktoru atbilstošu kontroli.

Kopumā ir pietiekami daudz kalcitonīna intranazālās un perorālās zāļu formas pētījumos iegūtu konsekventu pierādījumu, ka kalcitonīns ir saistīts ar palielinātu vēža risku. Ar vislielāko varbūtību tas ir saistīts ar audzēja augšanas paātrināšanos, kas minēta arī publicētajā literatūrā.

Vispārējs secinājums

- Osteoporozes ārstēšana, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku (intranazāli lietojamā zāļu forma)

Ierobežotie dati par iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā jāsamēro ar palielināto vēža risku, kas konstatēts kalcitonīna pētījumu analizē. Klīniskos pētījumos iegūto pierādījumu konsekvence pārlicinoši liecina par cēlonisku saistību. Lai gan par patieso šā riska apmēru ir zināma neskaidrība, jo tas dažādos pētījumos ir atšķirīgs, relatīvais risks ar kalcitonīnu ārstētiem pacientiem konsekventi ir augstāks nekā ar placebo ārstētiem pacientiem.

Ņemot vērā ierobežotos pierādījumus par iedarbīgumu, vēža risku saistībā ar kalcitonīna lietošanu un ilgstošo ārstēšanu, kāda nepieciešama šīs indikācijas gadījumā, ieguvumu un riska attiecība intranazālai kalcitonīna zāļu formai osteoporozes ārstēšanai, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku, kas ir vienīgā šīs zāļu formas lietošanas indikācija, ir uzskatāma par negatīvu.

- Pedžeta slimības ārstēšana (injicējama zāļu forma)

Kā iztīrāts iepriekš, kalcitonīna iedarbīgums Pedžeta slimība ārstēšanā ir ierobežots un to daļēji apstiprina tā labi zināmā lietošana un farmakoloģisko datu ticamība.

Ņemot vērā bažas par drošumu, *CHMP* uzskatīja, ka bija jāierobežo mērķa populācija šai indikācijai. Ņemot vērā alternatīvu ārstēšanas līdzekļu pieejamību šīs indikācijas gadījumā, *CHMP* piekrita, ka kalcitonīna lietošana Pedžeta slimības gadījumā jāierobežo līdz trīs mēnešiem, un tas lietojams tikai pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas pret alternatīviem ārstēšanas līdzekļiem vai kam šāda ārstēšana nav piemērota, piemēram, tiem, kam ir smagi nieru darbības traucējumi. *CHMP* piekrita, ka izņēmuma apstākļos, piemēram, pacientiem, kam iespējams patoloģisks lūzums, ārstēšanu var paildzināt līdz maksimālam ieteiktam terapijas ilgumam – sešiem mēnešiem. Tāpat vienojās, ka šiem pacientiem periodiski var apsvērt atkārtotu ārstēšanu, ņemot vērā iespējamās ieguvumus un vēža saistību ar ilgstošu kalcitonīna lietošanu.

- Akūta kaulaudu zuduma profilakse pēkšņas imobilizācijas gadījumā, piemēram, pacientiem, kam nesen bijuši osteoporotiski lūzumi (injicējama zāļu forma)

Pieejami tikai ierobežoti pierādījumi par iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā. Taču paredzams, ka īslaicīgā kalcitonīna lietošana šiem pacientiem mazinās iespējamo vēža risku, un tādējādi ieguvumu un riska attiecību uzskata par pozitīvu, bet ārstēšanas ilgumam jābūt ierobežotam. Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir divas nedēļas un jebkurā gadījumā tas nepārsniedz četras nedēļas.

- Ļaundabīgas slimības izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšana (injicējama zāļu forma)

Kalcitonīna iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā apliecina kalcitonīna izmantošana klīniskā praksē. Ņemot vērā indikācijas raksturu progresējoša vēža gadījumā, ieguvumu un riska attiecību šīs indikācijas gadījumā aizvien uzskata par pozitīvu.

Riska mazināšanas pasākumi

Lai uzturētu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību kalcitonīnu saturošu zāļu injicējamo zāļu formu indikācijām, *CHMP* ieteica veikt izmaiņas zāļu aprakstā, galvenokārt saistībā ar vēža risku.

CHMP arī apstiprināja saziņas formu, t.i., nepastarpinātu saziņu ar veselības aprūpes speciālistiem, lai paziņotu par šīs pārskatīšanas procedūras iznākumu.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka kalcitonīnu saturošu injicējamo zāļu formu ieguvumu un riska attiecība, ārstējot Pedžeta slimību, hiperkalcēmiju ļaundabīgas slimības gadījumā un veicot akūta kaulaudu zuduma profilaksi pēkšņas imobilizācijas gadījumā, normālos lietošanas apstākļos aizvien ir pozitīva, ja tiek ierobežota indikācija (Pedžeta slimības gadījumā) un ārstēšanas ilgums, kā arī zāļu aprakstā tiek iekļauti brīdinājumi.

Tāpat Komiteja secināja, ka ieguvumu un riska attiecība kalcitonīnu saturošām intranazālām zāļu formām, kas indicētas osteoporozes ārstēšanai, normālos lietošanas apstākļos vairs nav pozitīva, un ieteica apturēt atbilstošās reģistrācijas apliecības.

Lai atceltu reģistrācijas apliecību apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jāiesniedz jauna nejaušināta kontrolēta pētījuma dati, kas skaidri pierādītu, ka kalcitonīnu saturošo zāļu ieguvumi attaisno to risku pacientiem ar osteoporozi, ņemot vērā palielināto vēža risku un mirstību no vēža saistībā ar ilgstošu kalcitonīna lietošanu.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūra

Pēc CHMP atzinuma un ieteikumu sniegšanas CHMP 2012. gada jūlija sēdē lūgums veikt atkārtotu izvērtēšanu 2012. gada 8. augustā tika saņemts no viena no reģistrācijas apliecības īpašniekiem, *Therapicon*, kas bija iesaistīts pārvērtēšanas procedūrā. Atkārtotas izvērtēšanas pamatojums tika saņemts 2012. gada 22. septembrī. CHMP atzinuma atkārtota izvērtēšana bija saistīta ar kalcitonīna intranazālās zāļu formas ieguvumu un riska attiecību *indikācijas „osteoporozes ārstēšana, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku” gadījumā*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka sagatavotajā detalizētajā pamatojumā norādītie nesaskaņu zinātniskie aspekti ietvēra ar iedarbīgumu saistītus aspektus, drošuma aspektus, kas saistīti ar vēža risku (neklīniski, farmakovigilances un statistiski jautājumi) un vispārējo ieguvumu un riska novērtējumu. Tālāk norādīti CHMP secinājumi, atbildot uz šiem reģistrācijas apliecības īpašnieka izvirzītajiem jautājumiem.

2012. gada 6. novembrī CHMP konsultējās ar ekspertu grupu, lai saņemtu tās atzinumus vairākos jautājumos.

- Ar iedarbīgumu saistītie aspekti

CHMP atzīst, ka PROOF pētījums apliecina iedarbīgumu attiecībā uz mugurkaula skriemeļu lūzumu biežumu 200 SV devas grupā, kas atbilst p vērtībai 0,032, un bez statistiski nozīmīgām izmaiņām mazākas (100 SV) un lielākas (400 SV) devas grupās. CHMP jau iepriekš secināja, ka ir zināmas bažas par atbildes reakcijas uz devu neesamību šajā pētījumā, kā arī par citiem metodoloģiskiem ierobežojumiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka kaulu minerālbūvuma (KMB) uzlabošanās dēļ nepietiekami tiek novērtēts iedarbīgums lūzumu rašanās ziņā. CHMP uzskatīja, ka KMB aizvien ir nozīmīgs surogātmarķieris, kam pierādīts mērens, bet statistiski nozīmīgs pieaugums, salīdzinot ar placebo.

- Ar drošumu saistītie aspekti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildēja uz vairākiem neklīniskiem, farmakovigilances un statistiskiem jautājumiem saistībā ar *CHMP* veikto vēža riska novērtējumu, lietojot kalcitonīnu saturošas zāles.

Neklīniskie aspekti

CHMP uzskata, ka nav iespējams izdarīt secinājumu par saistību starp kalcitonīnu un vēža progresēšanu pēc publicēto neklīnisko *in vitro* pētījumu rezultātiem. Dati liecina, ka ir zināma saistība ar prostatas vēzi, bet šos rezultātus nav iespējams vispārināt. Nozīmīgākie neklīniskie pētījumi ir hroniskas kanceroģenēzes testi žurkām un pelēm, un tie nesniedz viennozīmīgus rezultātus par kalcitonīna kanceroģenētiskajām īpašībām.

Statistiskie jautājumi (meta-analīze)

Reģistrācijas apliecības īpašnieks aktualizēja arī dažus jautājumus, kas saistīti ar 17 intranazāli lietota kalcitonīna pētījumu meta-analīzes metodoloģiskiem aspektiem, un iesniedza datu atkārtotu analīzi. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka meta-analīzē iekļautajiem datiem nebija skaidri definēti *PICO* aspekti (populācija, iekļaušanās, salīdzinājums un iznākums). *CHMP* ņēma vērā, ka ikviena pēc drošuma signāla veikta meta-analīze vienmēr būs veikta pēc *post-hoc* principa, un šādas meta-analīzes mērķis būs kvantitatīva iespējamā kaitējuma pacientiem izslēgšana. *CHMP* uzskatīja, ka šim nolūkam izmantotā metodika bija pietiekama.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apšaubā arī pieejamo, zāļu iedarbīgumu apliecinošo klīnisko pētījumu pierādījumu derīgumu, norādot, ka pierādījumi nav derīgi drošuma izvērtēšanai blakusfaktoru ietekmes dēļ. Lai gan šis arguments varētu būt derīgs novērojuma rakstura pētījumiem, *CHMP* uzskata, ka iespējamā neobjektivitāte nejaudinātos klīniskos pētījumos, kas varētu ietekmēt situāciju par labu vienai no ārstēšanas grupām, ir maz ticama, jo nejaudināšanas procedūra nodrošina pietiekami labi līdzsvarotu grupu izveidi. *CHMP* secināja, ka ir iegūti pierādījumi par palielinātu vēža risku zāļu lietotāju vidū ar zināmu viendabīgumu – jo īpaši starp lielākiem pētījumiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka četru pētījumu, kurā vēža gadījumus nenovēroja, izslēgšana no meta-analīzes nav pamatota. Lai gan *CHMP* atzīst, ka atsevišķu pētījumu iekļaušana vai izslēgšana izmainīs vispārējo krustenisko attiecību (*OR*) dažādos virzienos, uzskata, ka ir pamats veikt vairākas jutīguma analīzes, lai novērtētu rezultātu robustumu. Uzskata, ka atšķirības nav pietiekami pārliecinošas, lai mainītu iepriekšējo *CHMP* secinājumu par palielinātu vēža risku, lietojot kalcitonīnu saturošas zāles.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apšaubā meta-analīzes rezultātus, jo tiek izmantoti fiksētas ietekmes modeļi heterogenitātes apstākļos. *CHMP* uzskata, ka, lai gan šis arguments varētu būt attiecināms uz meta-analīzi, kas veikta ar iekšīgi lietojamām zāļu formām īstenotiem pētījumiem, nevar atbalstīt tā izmantošanu visu intranazālo pētījumu analīzei, kad pārliecinoša heterogenitāte nav novērota. Līdztekus diskusijai par to, vai dažos gadījumos ir sasniegta statistiskā nozīmība vai nav, redzama pārliecinoša, viennozīmīga un skaidra nosliece uz palielinātu vēža risku. Šādos gadījumos klīniskā nozīmība ir svarīgāks aspekts par statistisko nozīmību.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī norāda, ka ir izmantots krusteniskās attiecības aprēķina punkts, kas ar lielāku varbūtību varētu sniegt nozīmīgu rezultātu nekā atbilstošā relatīvā riska vērtība. Taču *CHMP* uzskatīja, ka, neraugoties uz to, vai tiek izmantota krusteniskā attiecība vai relatīvais risks, signāls ir acīm redzams, ko iespējams daļēji novērtēt, pat aplūkojot neapstrādātus biežuma datus. *CHMP* atzīst sniegtās apkopojošās statistikas neviendabīgumu, bet ietekme uz vispārējo interpretāciju jāvērtē kā margināla vai neesoša.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apspriež arī cēloniskas saistības neesamību pēc *Bradford-Hill* kritērijiem, kas ir ņemts vērā un novērtēts. Taču neviens no iesniegtajiem argumentiem neatspēko

secinājumu, kas izdarīts pēc pētījumiem, kas veikti ar intranazāli (un iekšķīgi) lietojamām zāļu formām, kas liecina, ka kalcitonīna lietošana ir saistīta ar palielinātu vēža risku.

Farmakovigilance

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apsprieda nelielo pēcreģistrācijas spontāno ziņojumu skaitu par vēzi saistībā ar kalcitonīna lietošanu. *CHMP* ņēma vērā, ka neliels ziņojumu skaits nav negaidīts šajā konkrētajā situācijā, kad pārbaudāmais gadījums (t. i., ļaundabīgie audzēji) mērķa populācijā, kas citādi saņem vairākas vienlaikus lietotas zāles, ir sastopamas diezgan bieži un kad risks palielinās līdz ar laiku, neļaujot ārstiem novērtēt iespējamo saistību. Cits faktors, ar kuru varētu izskaidrot nelielo ziņošanas biežumu, ir fakts, ka kalcitonīns ir reģistrēts jau gandrīz 40 gadu. Tādēļ neliels vēža gadījumu skaits pacientiem, kuri tiek ārstēti vai agrāk ir ārstēti ar kalcitonīnu un par kuriem informācija atrasta globālajās drošuma datubāzēs, neļauj izdarīt nekādus secinājumus, īpaši samērojot ar datiem, kas iegūti no klīniskiem pētījumiem.

- **Vispārējais ieguvumu un riska novērtējums**

Kā minēts iepriekš, uzskata, ka *PROOF* pētījums liecina par mērenu kalcitonīna iedarbīgumu, mazinot mugurkaula skriemeļu lūzuma risku. Taču jaunie ar vēža risku saistītie pierādījumi ietekmē kalcitonīnu saturošo zāļu drošuma īpašības.

Veicot ar intranazālām zāļu formām īstenoto pētījumu meta-analīzi, dati liecina par palielinātu vēža risku ar intranazālu kalcitonīna zāļu formu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo. Kā paredzēts, izslēdzot četrus pētījumus bez šādiem gadījumiem, vēža risks palielinās. Šos datus arī atbalsta trīs ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām veiktu pētījumu (*C2301*, *C2302* un *A2303*) meta-analīze.

Ņemot vērā analīzē iekļauto klīnisko pētījumu iespējamās ierobežojumus, novērotais palielinātais vēža risks ir jāsamēro ar mēreno kalcitonīna sniegto ieguvumu.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūras vispārējais secinājums

Atkārtotas izvērtēšanas mērķis bija kalcitonīnu saturošu zāļu intranazālās zāļu formas ieguvumu un riska attiecība indikācijas „osteoporozes ārstēšana, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku” gadījumā.

Ņemot vērā visus par kalcitonīnu saturošo zāļu intranazālo formu drošumu un iedarbīgumu pieejamos datus un *Ad-Hoc* ekspertu sanāksmes laikā sniegto atzinumu, *CHMP* apstiprināja savu sākotnējo secinājumu, ka ierobežotais iedarbīgums šīs indikācijas gadījumā ir jāsamēro ar pierādījumiem no klīniskiem pētījumiem, kas iegūti par palielinātu vēža risku ilgstošas kalcitonīna lietošanas gadījumā.

Ņemot vērā ierobežotos pierādījumus par iedarbīgumu, vēža risku, lietojot kalcitonīnu, un ilgstošo ārstēšanas norisi šīs indikācijas gadījumā, kalcitonīna intranazālās zāļu formas ieguvumu un riska attiecība, ārstējot osteoporozi, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku, kas ir vienīgā šīs zāļu formas indikācija, ir uzskatāma par negatīvu.

Tādēļ Komiteja secināja, ka kalcitonīnu saturošās intranazālās zāļu formas, kas indicēta osteoporozes ārstēšanai, ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos vairs nav pozitīva, un iesaka apturēt atbilstošo reģistrācijas apliecību darbību.

Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jāiesniedz jauni nejaušināti kontrolēti dati, ar kuriem varēs skaidri pierādīt, ka kalcitonīnu saturošās zāles attaisno risku pacientiem, kuri slimo ar osteoporozi, ņemot vērā palielināto vēža risku un mirstību no vēža saistībā ar ilgstošu kalcitonīna lietošanu.

Injicējamo kalcitonīnu saturošo zāļu formu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto pārvērtēšanu kalcitonīnu saturošām zālēm;
- Komiteja ņēma vērā visus par kalcitonīnu saturošo zāļu iedarbīgumu un drošumu pieejamos datus, īpaši jaunus datus par vēža risku;
- Komiteja uzskata, ka klīniskos pētījumos iegūti pierādījumi par palielinātu vēža risku ilgstošas kalcitonīna lietošanas gadījumā,
- Tādēļ Komiteja ņēma vērā injicējamo kalcitonīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību normālos lietošanas apstākļos katrai reģistrētai indikācijai un secināja, ka:
 - o Pedžeta slimības ārstēšanai ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja lietošanas ilgumu ierobežo līdz trīs mēnešiem un šīs zāles lieto tikai pacientiem, kam nav atbildes reakcijas pret alternatīviem ārstēšanas līdzekļiem vai kam šāda ārstēšana nav piemērota, piemēram, pacientiem, kam ir smagi nieru darbības traucējumi. Izņēmuma apstākļos ārstēšanas ilgumu var paildzināt līdz maksimālam – sešiem mēnešiem, un var apsvērt periodisku atkārtotu ārstēšanu;
 - o akūta kaulaudu zuduma profilaksei pēkšņas imobilizācijas gadījumā, piemēram, pacientiem, kam nesen bijuši osteoporotiski lūzumi, ja šo zāļu lietošanas ilgums ir ierobežots līdz divām nedēļām un nepārsniedz četras nedēļas, ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva;
 - o hiperkalcēmijas ārstēšanai jaundabīgas slimības gadījumā ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja ārstēšanas ilgums ir pēc iespējas īsāks un tiek izmantota minimālā efektīvā deva;
- Komiteja uzskatīja, ka, lai saglabātu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību iepriekš minēto indikāciju gadījumā, jāveic izmaiņas zāļu aprakstā (4.2. apakšpunktā „Devas un lietošanas veids”, 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un 4.8. apakšpunktā „Nevēlamās blakusparādības”) saistībā ar vēža risku;

Tādēļ Komiteja ieteica veikt izmaiņas kalcitonīnu saturošo zāļu (injicējamo zāļu formu) reģistrācijas apliecībās saskaņā ar izmaiņām zāļu aprakstā, kas izklāstītas *CHMP* atzinuma III pielikumā.

Intranazāli lietojamo kalcitonīnu saturošo zāļu formu reģistrācijas apliecības apturēšanas pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto pārvērtēšanu kalcitonīnu saturošām zālēm;
- Komiteja ņēma vērā visus par kalcitonīnu saturošo zāļu iedarbīgumu un drošumu pieejamos datus, īpaši jaunus datus par vēža risku;
- Komiteja uzskata, ka klīniskos pētījumos iegūti pierādījumi par palielinātu vēža risku ;
- ņemot vērā iepriekšējo pārskatīšanu un jaunu iedarbīguma datu neesamību, Komiteja uzskatīja, ka intranazāli lietojamās kalcitonīnu saturošās zāles var būt efektīvas diagnosticētas pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, lai mazinātu mugurkaula skriemeļu lūzumu risku. Taču pierādījumi par

intranazāli lietotu kalcitonīnu saturošu zāļu iedarbīgumu šīs indikācijas gadījumā aizvien ir ierobežoti;

- Komiteja ņēma arī vērā, ka pacientiem ar osteoporozi intranazāla kalcitonīna terapija jāveic ilgstoši;
- Ņemot vērā jaunās bažas par drošumu saistībā ar vēža risku ilgstošas lietošanas gadījumā un ierobežoto kalcitonīna iedarbīgumu, ārstējot osteoporozi, Komiteja uzskata, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu kalcitonīnu saturošo zāļu intranazālo formu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos nav pozitīva.

Tādēļ Komiteja ieteica apturēt kalcitonīna intranazālo zāļu formu reģistrācijas apliecības.

Nosacījumi reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanai ir izklāstīti atzinuma IV pielikumā.