

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy

**zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatów
kalcytoniny do wstrzykiwań**

i

**zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatów
kalcytoniny do podawania donosowego**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających kalcytoninę (patrz Aneks I)

Kalcytonina jest związkiem chemicznym prowadzącym do hipokalcemii, wydzielanym przez tarczycę. Jej hipokalcemiczne właściwości przejawiają się przede wszystkim hamowaniem resorpcji kości powodowanej przez osteoklasty.

Pozajelitowe preparaty kalcytoniny po raz pierwszy zarejestrowano w Europie w 1973 r. Od 1987 r. kalcytonina była również dostępna w postaci donosowej. Obecnie kalcytonina jest dopuszczona do stosowania w większości państw członkowskich Unii Europejskiej.

Kalcytonina do wstrzykiwań jest dostępna w postaci roztworu do wstrzykiwań lub wlewu zawierającego 50, 100 lub 200 jednostek międzynarodowych (IU) na mililitr. Jedna jednostka międzynarodowa odpowiada w przybliżeniu 0,2 µg syntetycznej kalcytoniny łososiowej. Produkt może być podawany domięśniowo, podskórnie lub dożylnie. Preparaty do podawania donosowego zawierają 100 lub 200 jednostek międzynarodowych (IU) na mililitr.

Ostatnio opracowano nowy doustny preparat kalcytoniny, składający się z hormonu peptydowego i 5-CNAC (kwasu 8-(N-2-hydroksy-5-chlorobenzoilo)aminokaprylowego), niedawno opracowanego środka zwiększającego wchłanianie peptydów w układzie pokarmowym. Nowy doustny preparat nie został jeszcze zgłoszony do rejestracji w żadnym państwie członkowskim Unii Europejskiej.

Wątpliwości odnośnie do skuteczności produktu w określonych wskazaniach były już zgłaszane wcześniej, co spowodowało wszczęcie w 2000 r. procedury arbitrażowej zgodnie z art. 12 dyrektywy 75/319/WE (odpowiadającemu art. 31 dyrektywy 2001/83/WE). Po dokonaniu oceny dostępnych danych CHMP (wcześniej CPMP) w dniu 21 listopada 2002 r. przyjął opinię na temat korzystnego profilu korzyści do ryzyka w przypadku stosowania kalcytoniny do wstrzykiwań w następujących wskazaniach:

- zapobieganie ostrej utracie masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem, np. u pacjentów ze świeżymi złamaniami osteoporotycznymi;
- choroba Pageta;
- hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej.

W przypadku kalcytoniny podawanej donosowo uznano, że profil korzyści do ryzyka jest korzystny jedynie w przypadku:

- leczenia rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej w celu ograniczenia ryzyka złamań kręgow. Nie stwierdzono dotychczas zmniejszenia ryzyka złamań szyjki kości udowej.

Decyzja Komisji dotycząca poprzedniej procedury arbitrażowej została wydana w dniu 12 czerwca 2003 r.

Wielokrotnie poruszano problem potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem kalcytoniny a występowaniem raka gruczołu krokowego. Niemniej jednak ocena dostępnych w tamtym okresie danych przeprowadzona przez właściwe organy krajowe nie wykazała istnienia związku przyczynowo-skutkowego. Sprawa ta była jednak w dalszym ciągu uważnie monitorowana.

W listopadzie 2010 r. w ramach dwóch badań klinicznych nowego doustnego preparatu kalcytoniny wstępne wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały związek z rakiem gruczołu krokowego. Na podstawie tych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa władze Wielkiej Brytanii zwróciły się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z wnioskiem o wydanie

opinii zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE na temat tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów medycznych zawierających kalcytoninę powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane.

CHMP dokonał przeglądu obecnie dostępnych krótko- i długoterminowych dowodów skuteczności kalcytoniny w dopuszczonych wskazaniach (zgodnie z decyzją Komisji z dnia 12 czerwca 2003 r.), a także informacji dotyczących ryzyka wystąpienia raka podczas stosowania kalcytoniny, pochodzących z badań przedklinicznych, klinicznych, spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, badań farmakoepidemiologicznych i opublikowanego piśmiennictwa. CHMP uwzględnił również informacje dostarczone przez strony trzecie w trakcie procedury arbitrażowej.

- **Skuteczność**

W trakcie bieżącej procedury poddano ocenie obecnie dopuszczone wskazania, przyjęte w ramach poprzedniej procedury arbitrażowej, która zakończyła się w 2003 r.

Poza uwzględnieniem opublikowanego piśmiennictwa dotyczącego wykorzystywania kalcytoniny do wstrzykiwań w hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej wzięto pod uwagę fakt, iż produkt jest powszechnie stosowany w tym wskazaniu w praktyce klinicznej.

Dowody skuteczności kalcytoniny do wstrzykiwań w zapobieganiu ostrej utracie masy kostnej zaczerpnięto z opublikowanego piśmiennictwa. CHMP przyjął, że niektóre dowody skuteczności produktu w tym wskazaniu przedstawiono głównie w badaniu Tsakalakos *i wsp.*

W odniesieniu do choroby Pageta dowody zaczerpnięto z opublikowanego piśmiennictwa, w którym przedstawiono kilka badań o mniejszej skali, w przypadku których leczenie trwało najczęściej od 3 do 18 miesięcy. Na podstawie tych danych CHMP potwierdził, że stosowanie kalcytoniny do wstrzykiwań w krótkoterminowym leczeniu choroby Pageta jest korzystne.

Dowodem skuteczności stosowania kalcytoniny w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym są wyniki badania przeprowadzonego na stosunkowo dużej liczbie pacjentów, metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, znanego jako badanie PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Badanie główne wykazało, że jedynie w przypadku jednej z badanych dawek — 200 j.m. kalcytoniny na dobę — wystąpił statystycznie istotny efekt leczenia, chociaż przy tej dawce nie osiągnięto istotności statystycznej po wzięciu pod uwagę pacjentów z przynajmniej 2 nowymi złamaniami kręgów. Poza brakiem odpowiedzi na dawkę wyniki tego badania charakteryzują się również poważnymi ograniczeniami metodologicznymi (niedostosowanie do badań wielokrotnych i bardzo wysoki odsetek pacjentów, którzy wycofali się z badania). Nawet po pominięciu tych ograniczeń ogólne korzyści kliniczne ze stosowania kalcytoniny w przypadku osteoporozy wydają się dość niewielkie, tj. całkowite zmniejszenie częstości złamań wyniosło około 6% i 1,7% u pacjentów z odpowiednio ≥ 1 i ≥ 2 nowymi złamaniami w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

- **Bezpieczeństwo**

W czasie przeprowadzania tej procedury CHMP ocenił dostępne dowody dotyczące ryzyka wystąpienia raka podczas stosowania kalcytoniny.

Wyniki największego badania przeprowadzonego z użyciem kalcytoniny podawanej donosowo, tj. badania CT320 (znanego również jako badanie PROOF), dostarczają dowodów na zwiększone ryzyko zachorowania na raka w grupie przyjmującej kalcytoninę w porównaniu z grupą, która

otrzymywała placebo, chociaż uzyskane wyniki nie osiągają poziomu istotnego statystycznie (ryzyko względne, 95% przedział ufności: 1,47 (0,91–2,36)).

Dalsze dowody dotyczące możliwego związku pomiędzy stosowaniem kalcytoniny a wystąpieniem raka wynikają z wykonanej przez jeden z podmiotów odpowiedzialnych metaanalizy obejmującej 17 badań z randomizacją, z grupą kontrolną, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem kalcytoniny podawanej donosowo. Iloraz szans (OR) wystąpienia raka w tych badaniach u pacjentów leczonych kalcytoniną wynosił 1,61 (1,11–2,34). Po uwzględnieniu badań, w których nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia nowotworu, szacowany iloraz szans wyniósł 2,12. Całkowity wzrost ryzyka wystąpienia raka u pacjentów leczonych kalcytoniną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w badaniach oceniających podawanie donosowe wyniósł 2,36%. Najczęściej w tych badaniach zgłaszano wystąpienie raka podstawnomórkowego i raka piersi.

Ponadto analiza umieralności wykazała, że jedynie pacjenci leczeni kalcytoniną umierali na raka w czasie przeprowadzania badań, co sugeruje, że kalcytonina przyspiesza rozwój nowotworu.

Dalsze dowody pozytywnej korelacji stosowania kalcytoniny z występowaniem raka można uzyskać na podstawie analizy niedawno przeprowadzonych badań nowego preparatu kalcytoniny podawanego doustnie. Dwa z tych badań dotyczyły choroby zwyrodnieniowej stawów (C2301 i C2302), w których pacjenci otrzymywali dawkę 0,8 mg dwa razy na dobę. Trzecie badanie, A2303, było badaniem III fazy dotyczącym nowego preparatu kalcytoniny podawanego doustnie i zostało przeprowadzone wśród kobiet w wieku pomenopauzalnym chorujących na osteoporozę.

W pierwszym z tych badań (badaniu C2301) uzyskano statystycznie istotny wzrost ryzyka zachorowania na raka u pacjentów leczonych kalcytoniną w porównaniu z grupą placebo (współczynnik wystąpienia zdarzenia 4,13 (1,67–10,19)). Najczęściej zgłaszanym nowotworem w tym badaniu był rak gruczołu krokowego. W rezultacie wdrożono intensywny program badań przesiewowych post hoc w kierunku raka gruczołu krokowego, obejmujący wszystkich uczestników płci męskiej z dwóch badań dotyczących choroby zwyrodnieniowej stawów. Zwiększenie ryzyka wystąpienia raka podczas stosowania kalcytoniny w dwóch pozostałych badaniach dotyczących nowego preparatu doustnego nie było istotne statystycznie, a współczynnik wystąpienia zdarzenia wyniósł 1,61 (0,81–3,16) i 1,10 (0,82–1,48) odpowiednio dla badania C2302 oraz A2303. Możliwe wyjaśnienia tych rozbieżnych wyników obejmują niższą dawkę w badaniu dotyczącym osteoporozy, przedwczesne wycofanie się z badania pacjentów płci męskiej oraz intensywny program badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego w drugim badaniu dotyczącym choroby zwyrodnieniowej stawów. W ramach tego programu zidentyfikowano dodatkowe przypadki, co mogło zamaskować potencjalny brak równowagi w występowaniu przypadków raka w różnych grupach badania. Niemniej jednak we wszystkich badaniach odnotowywano częstsze występowanie nowotworów w grupach pacjentów leczonych kalcytoniną w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo. Ponadto metaanaliza badań przeprowadzonych z użyciem nowego preparatu wykazała statystycznie istotny wzrost współczynnika wystąpienia zdarzenia u pacjentów leczonych kalcytoniną, tj. 1,33 (1,035–1,72), co jest wynikiem podobnym do uzyskanego w badaniach obejmujących donosowe podawanie kalcytoniny. Co istotne, śmiertelność z powodu raka również była znacząco wyższa u pacjentów przyjmujących w tym badaniu kalcytoninę w porównaniu z grupą placebo — 7 przypadków (37,5%) w porównaniu do 2 (10,5%).

W odniesieniu do raka gruczołu krokowego informacje dotyczące poziomu antygenu gruczołu krokowego (PSA) u wszystkich pacjentów płci męskiej w pierwszych dwóch badaniach dotyczących choroby zwyrodnieniowej stawów C2301 i C2302 wskazują, że kalcytonina nie ma wpływu na poziom PSA. Niemniej jednak sama analiza stężenia PSA ma ograniczone znaczenie, ponieważ

znane są czynniki inne niż rak gruczołu krokowego, które mogą wpływać na poziom antygenu PSA, i nie wyjaśnia ona częstszego występowania raka gruczołu krokowego u pacjentów leczonych kalcytoniną. Liczne opublikowane badania, w których badano linie komórek raka gruczołu krokowego i modele zwierzęce, również sugerują, że kalcytonina odgrywa pewną rolę w progresji raka gruczołu krokowego. Chociaż dotychczas uznawano, że wyniki wyłącznie z tych badań nie są wystarczające do stwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego z uwagi na pewne poważne ograniczenia i brak solidnych dowodów popierających występowanie ryzyka dla ludzi, w świetle ostatnich badań klinicznych kalcytoniny nabierają one nowego znaczenia.

W celu zidentyfikowania wszystkich przypadków i przyporządkowania ich do grup nowotworów łagodnych, złośliwych oraz nieokreślonych według klasyfikacji układów i narządów (SOC) przeanalizowano również dane z bazy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii firmy Sanofi-Aventis oraz bazy Novartis Global Safety Database. Mając na uwadze, że większość przypadków jest bardzo słabo udokumentowana, stwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zdarzeniem niepożądanym, takim jak rak, a przyjmowaniem produktu w oparciu wyłącznie o zgłoszenia spontaniczne jest niemożliwe.

Spójność wyników badań nad preparatami doustnymi i donosowymi wskazuje, że zgłaszane zdarzenia miały związek z przyjmowaniem kalcytoniny. Większość przypadków wystąpienia raka zgłaszanych w badaniach dotyczących kalcytoniny miała miejsce po 12 miesiącach leczenia. Możliwym wyjaśnieniem tego stosunkowo krótkiego czasu rozwoju choroby jest fakt, iż kalcytonina przyspiesza progresję nowotworu, a nie powoduje onkogenezy, co zostało również zasugerowane w opublikowanym piśmiennictwie na temat roli kalcytoniny w rozwoju raka gruczołu krokowego. Chociaż zachodzi prawdopodobieństwo, że kalcytonina ma wpływ na rozwój raka, dokładny mechanizm wyjaśniający większą częstość występowania nowotworów u pacjentów leczonych kalcytoniną nie został w pełni poznany.

Coraz rzadsze stosowanie kalcytoniny w ostatnich latach sprawia, że możliwości dalszego badania tego powiązania poprzez badania epidemiologiczne są ograniczone. Ponadto takie badania byłyby również trudne do przeprowadzenia i odpowiedniego przeanalizowania ze względu na liczne czynniki sprzyjające rozwojowi raka.

Podsumowując, wydaje się, że dowody z badań nad donosowym i doustnym podawaniem kalcytoniny są wystarczające i spójne na tyle, aby móc stwierdzić, że stosowanie kalcytoniny łączy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka. Jest to najprawdopodobniej spowodowane przyspieszeniem wzrostu nowotworu, co zasugerowano również w opublikowanym piśmiennictwie.

Wnioski ogólne

- Leczenie osteoporozy w celu ograniczenia ryzyka złamań kręgow (preparat donosowy)

Należy zestawić ograniczone dane dotyczące skuteczności w tym wskazaniu ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka wykazany w analizie badań obejmujących podawanie kalcytoniny. Spójność danych z różnych badań klinicznych jest mocnym dowodem na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Chociaż istnieje niepewność odnośnie do rzeczywistych rozmiarów tego ryzyka, które różnią się w poszczególnych badaniach, ryzyko względne jest systematycznie wyższe u pacjentów otrzymujących kalcytoninę w porównaniu do grupy placebo.

Uwzględniając ograniczone dane dotyczące skuteczności, ryzyko wystąpienia raka skorelowane ze stosowaniem kalcytoniny, konieczność długotrwałego leczenia w tym wskazaniu, profil korzyści do ryzyka dla donosowych preparatów kalcytoniny stosowanych w leczeniu osteoporozy w celu ograniczenia ryzyka złamań kręgow, będącym jedynym wskazaniem dla tej postaci farmaceutycznej, został uznany za negatywny.

- Leczenie choroby Pageta (preparat do wstrzykiwań)

Zgodnie z powyższym opisem skuteczność kalcytoniny w leczeniu choroby Pageta jest ograniczona i częściowo uzasadniona przez jej powszechne stosowanie oraz wiarygodność farmakologiczną.

Ze względów bezpieczeństwa CHMP uznał, że konieczne było ograniczenie populacji docelowej dla tego wskazania. Uwzględniając istnienie alternatywnych sposobów leczenia w tym wskazaniu, CHMP wyraził zgodę na stosowanie kalcytoniny w chorobie Pageta maksymalnie przez 3 miesiące i tylko u pacjentów, którzy nie reagują na inne metody leczenia lub dla których takie metody leczenia nie są odpowiednie, np. ze względu na ciężką niewydolność nerek. W wyjątkowych okolicznościach, np. u pacjentów z zagrażającym złamaniem patologicznym, CHMP wyraził zgodę na wydłużenie czasu leczenia do zalecanego maksymalnego okresu, tj. 6 miesięcy. Stwierdzono również, że u tych pacjentów można rozważyć wykonanie okresowego ponownego leczenia, mając na uwadze potencjalne korzyści i związek pomiędzy występowaniem raka a długotrwałym stosowaniem kalcytoniny.

- Zapobieganie ostrej utracie masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem, np. u pacjentów ze świeżymi złamaniami osteoporotycznymi (preparat do wstrzykiwań)

Dla tego wskazania dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące skuteczności. Niemniej jednak przyjmuje się, że zakładane krótkoterminowe stosowanie kalcytoniny u tych pacjentów zminimalizuje potencjalne ryzyko wystąpienia raka, i dlatego profil korzyści do ryzyka jest uważany za korzystny, lecz należy ograniczyć czas trwania leczenia. Zaleca się, aby leczenie trwało 2 tygodnie i w żadnym przypadku nie było dłuższe niż 4 tygodnie.

- Leczenie hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej (preparat do wstrzykiwań)

Skuteczność kalcytoniny w tym wskazaniu jest potwierdzana przez powszechne stosowanie kalcytoniny w praktyce klinicznej. Mając na uwadze, że w tym wskazaniu kalcytonina jest stosowana w przypadku wystąpienia zaawansowanego raka, profil korzyści do ryzyka jest wciąż uważany za korzystny.

Środki służące zminimalizowaniu ryzyka

W celu utrzymania korzystnego profilu korzyści do ryzyka dla wskazań, w których stosowane są produkty medyczne do wstrzykiwań zawierające kalcytoninę, CHMP zalecił wprowadzenie zmian do informacji o produkcie, głównie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia raka.

CHMP zatwierdził również komunikat, tj. list do pracowników służby zdrowia (DHPC), w celu poinformowania ich o wynikach niniejszej oceny.

Profil korzyści do ryzyka

Komitety stwierdził, że profil korzyści do ryzyka stosowania preparatów kalcytoniny przeznaczonych do wstrzykiwań w leczeniu choroby Pageta, hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej i zapobieganiu ostrej utracie masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem pozostaje korzystny przy zachowaniu standardowych warunków stosowania zgodnie z ograniczeniami dla poszczególnych wskazań (w przypadku choroby Pageta), ograniczeniem czasu trwania leczenia i po wprowadzeniu ostrzeżeń do informacji o produkcie.

Komitety stwierdził również, że profil korzyści do ryzyka preparatów kalcytoniny stosowanych donosowo w leczeniu osteoporozy nie jest już korzystny w standardowych warunkach stosowania, i zaleca zawieszenie odpowiednich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny musi przedstawić nowe dane z badań z randomizacją i grupą kontrolną, które wyraźnie wykażą, że korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających kalcytoninę wyraźnie przeważają nad ryzykiem stosowania ich u pacjentów z osteoporozą i które będą uwzględniały zwiększone ryzyko występowania raka oraz zwiększoną umieralność na raka związaną z długotrwałym stosowaniem kalcytoniny.

Procedura ponownej oceny

Po spotkaniu CHMP w lipcu 2012 r. i wydaniu przez Komitet opinii oraz zaleceń jeden z podmiotów odpowiedzialnych zaangażowanych w procedurę arbitrażową, firma Therapicon, złożył w dniu 8 sierpnia 2012 r. wniosek o ponowną ocenę opinii Komisji. Podstawy do tego wniosku otrzymano 22 września 2012 r. Ponowna ocena opinii CHMP była związana z bilansem korzyści do ryzyka stosowania podawanego donosowo preparatu kalcytoniny w „leczeniu osteoporozy w celu ograniczenia ryzyka złamań kręgow”.

Punkty, w których podmioty odpowiedzialne nie zgadzały się z opinią Komitetu, i ich naukowe podstawy obejmowały kwestie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania leku w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowotworu (kwestie niekliniczne, statystyczne i związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii), jak również ogólną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Poniżej przedstawiono wnioski CHMP będące odpowiedzią na kwestie poruszone przez podmioty odpowiedzialne.

W dniu 6 listopada 2012 r. CHMP przeprowadził dodatkowo konsultacje z grupą ekspertów, aby poznać ich stanowisko w kilku kwestiach.

- **Kwestie skuteczności**

CHMP zgadza się, iż badanie PROOF potwierdziło skuteczność leku w odniesieniu do liczby złamań kręgow w grupie przyjmującej dawkę 200 IU przy wartości p wynoszącej 0,032, a także nie wykazało statystycznie istotnych zmian w grupach przyjmujących dawkę niższą (100 IU) i wyższą (400 IU). Zgodnie jednak z wcześniejszymi wnioskami CHMP istnieją obawy związane z brakiem odpowiedzi na dawkę, a także z innymi ograniczeniami metodologicznymi.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że wzrost gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) powoduje niedoszacowanie skuteczności leku pod względem zmniejszenia liczby złamań. CHMP uznał, że BMD wciąż pozostaje ważnym wskaźnikiem zastępczym, w przypadku którego odnotowano niewielki, ale statystycznie istotny wzrost w porównaniu z placebo.

- **Kwestie bezpieczeństwa stosowania**

Podmiot odpowiedzialny poruszył kilka kwestii nieklinicznych, statystycznych i związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do wykonanej przez CHMP oceny ryzyka wystąpienia nowotworu wskutek stosowania produktów leczniczych zawierających kalcytoninę.

Kwestie niekliniczne

CHMP jest zdania, iż nie można wyciągać wniosków na temat związku między kalcytoniną a rozwojem nowotworu na podstawie opublikowanych wyników nieklinicznych badań *in vitro*. Dane te sugerują, że istnieje pewien związek z występowaniem raka prostaty, ale nie można tych wyników uogólniać. Najbardziej istotnymi badaniami nieklinicznymi są te dotyczące przewlekłej rakotwórczości u szczurów i myszy, ale nie pozwalają one jednoznacznie wykazać rakotwórczego potencjału kalcytoniny.

Kwestie statystyczne (metaanaliza)

Podmiot odpowiedzialny poruszył również kilka kwestii dotyczących uchybień metodologicznych metaanalizy, która obejmowała 17 badań z użyciem kalcytoniny podawanej donosowo, i przedłożył wyniki ponownej analizy danych. Podmiot odpowiedzialny stwierdził, iż w metaanalizie zabrakło doprecyzowania schematu PICO (populacja, interwencja, porównanie i wynik). CHMP zauważył, że każda metaanaliza oparta na sygnałach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku z definicji jest prowadzona po fakcie, a celem takiej analizy będzie ilościowe wykazanie braku potencjalnej szkodliwości preparatu dla pacjentów. CHMP uznał metody zastosowane w tym celu za wystarczające.

Podmiot odpowiedzialny zakwestionował też przydatność danych pochodzących z dostępnych badań klinicznych, które świadczyły o skuteczności produktu, stwierdzając, że nie mają one zastosowania w przypadku bezpieczeństwa stosowania leku z uwagi na czynniki utrudniające wyciągnięcie właściwych wniosków. Choć argument ten mógłby być prawidłowy w przypadku badań obserwacyjnych, CHMP był zdania, iż potencjalna nierównowaga na korzyść jednej z badanych grup w randomizowanych badaniach klinicznych jest mało prawdopodobna, gdyż sama procedura randomizacji zapewnia uzyskanie wystarczającej równowagi między grupami. Nawet przy takim założeniu CHMP stwierdził, że istnieją dowody na pewną stałość zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu u osób po ekspozycji na lek, zwłaszcza w większych badaniach.

Podmiot odpowiedzialny uznał, że wyłączenie z metaanalizy czterech badań, w których nie stwierdzono przypadków raka, jest bezpodstawne. Choć CHMP przyznał, że włączenie lub wyłączenie pojedynczych badań zmienia ogólny iloraz szans (OR) w przeciwnych kierunkach, za zasadne uznano przeprowadzenie pewnej liczby analiz wrażliwości w celu oceny tzw. oporności w wynikach statystycznych. Zaobserwowane różnice nie zostały uznane za wystarczająco przekonujące do zmiany wcześniejszego wniosku CHMP dotyczącego zwiększonego ryzyka wystąpienia raka w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kalcytoninę.

Podmiot odpowiedzialny zakwestionował wyniki metaanalizy z uwagi na zastosowanie modeli z efektami stałymi, mimo występowania niejednorodności. CHMP stwierdził, że choć argument ten mógłby być prawidłowy w przypadku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie badań z użyciem preparatów podawanych doustnie, nie ma on uzasadnienia w odniesieniu do badań preparatów donosowych, w których nie obserwuje się wyraźnej niejednorodności. Ponadto pomijając dyskusję na temat tego, czy wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach są rzeczywiście istotne statystycznie, istnieje wyraźny i stały trend zwiększonego ryzyka wystąpienia raka. W takiej sytuacji znaczenie kliniczne przeważa nad istotnością statystyczną.

Podmiot odpowiedzialny wspomniał też, że dla ilorazu szans (OR) użyto estymacji punktowej, która daje wynik istotny statystycznie z większym prawdopodobieństwem niż odpowiednie wartości ryzyka względnego (RR). Jednak CHMP był zdania, iż sygnał jest widoczny bez względu na użycie wartości OR lub RR, co można częściowo ocenić nawet na podstawie obserwacji nieprzetworzonych danych. CHMP zauważył niezgodność w podanych statystykach łącznych, ale jej wpływ na interpretację ogólną uznano za marginalny lub nieistniejący.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny odniósł się do faktu występowania małej liczby zgłoszeń spontanicznych dotyczących przypadków nowotworu po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających kalcytoninę. CHMP zauważył, że mała liczba zgłoszeń w tej konkretnej sytuacji jest do przewidzenia, gdyż badane schorzenie (tj. nowotwór złośliwy) nie jest rzadkie w populacji docelowej, która przyjmuje jednocześnie pewną liczbę innych leków i w której ryzyko rośnie z czasem, co utrudnia lekarzom ustalenie ewentualnych powiązań. Innym czynnikiem mogącym wyjaśnić niewielką liczbę zgłoszeń

jest fakt, iż kalcytonina jest dopuszczona do obrotu od prawie 40 lat, W związku z tym niewielka liczba przypadków raka u pacjentów leczonych kalcytoniną, które można znaleźć w ogólnosięciowych bazach danych bezpieczeństwa stosowania leków, nie może prowadzić do żadnych wniosków, zwłaszcza po przeciwstawieniu tym danym wyników badań klinicznych.

- Ogólna ocena bilansu korzyści do ryzyka

Jak już wspomniano, uzgodniono, że badanie PROOF wykazało niewielką skuteczność kalcytoniny w zmniejszeniu ryzyka złamań kręgow, jednak nowe dane związane z ryzykiem wystąpienia nowotworu wpływają na profil bezpieczeństwa stosowania leków zawierających kalcytoninę.

Na podstawie metaanalizy wyników badań z użyciem donosowych preparatów kalcytoniny ustalono, że uzyskane dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia raka u pacjentów leczonych tymi preparatami, w porównaniu z placebo. Zgodnie z przewidywaniami ryzyko wystąpienia nowotworu wzrasta po wykluczeniu czterech badań, w których brak było przypadków raka. Dane te są poparte wynikami metaanalizy 3 badań (C2301, C2302 i A2303) przeprowadzonych z użyciem preparatów doustnych.

Znając potencjalne ograniczenia badań klinicznych objętych analizą, należy rozważyć obserwowane ryzyko wystąpienia raka względem niewielkich korzyści ze stosowania kalcytoniny.

Wnioski ogólne z procedury ponownej oceny

Zakres ponownej oceny obejmował stosunek korzyści do ryzyka stosowania podawanych donosowo produktów leczniczych zawierających kalcytoninę w „leczeniu osteoporozy w celu ograniczenia ryzyka złamań kręgow”.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności podawanych donosowo produktów leczniczych zawierających kalcytoninę, a także biorąc pod uwagę opinię zebranej w tej sprawie grupy ekspertów, CHMP potwierdził swój pierwszy wniosek, iż ograniczonej skuteczności w leczeniu należy przeciwstawić dane z badań klinicznych, świadczące o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania kalcytoniny.

Biorąc pod uwagę ograniczone dowody na skuteczność leku, ryzyko wystąpienia nowotworu spowodowane stosowaniem kalcytoniny, a także długotrwałość leczenia wymaganą w przypadku wspomnianego wskazania, stosunek korzyści do ryzyka stosowania donosowego preparatu kalcytoniny w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow w osteoporozie, która jest jedynym wskazaniem do stosowania tej postaci farmaceutycznej leku, uznano za niekorzystny.

W związku z tym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania donosowych preparatów zawierających kalcytoninę w leczeniu osteoporozy nie jest już korzystny w standardowych warunkach stosowania, i zaleca zawieszenie odpowiednich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W celu zniesienia zawieszenia podmiot(y) odpowiedzialny(e) musi/muszą przedstawić nowe dane z badań z randomizacją i grupą kontrolną, które w sposób niepodważalny wykażą, że korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających kalcytoninę wyraźnie przeważają nad ryzykiem stosowania ich u pacjentów z osteoporozą, i które będą uwzględniały zwiększone ryzyko wystąpienia raka oraz zwiększoną umieralność na raka związaną z długotrwałym stosowaniem kalcytoniny.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla przeznaczonych do wstrzykiwań produktów leczniczych zawierających kalcytoninę

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających kalcytoninę.
- Komitet zapoznał się ze wszystkimi dostępnymi danymi na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających kalcytoninę, a w szczególności z nowymi danymi dotyczącymi ryzyka wystąpienia raka.
- Komitet uważa, że dane z badań klinicznych stanowią dowód na zwiększone ryzyko wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania kalcytoniny..
- W związku z tym Komitet przeanalizował profile korzyści do ryzyka przeznaczonych do wstrzykiwań produktów leczniczych zawierających kalcytoninę w standardowych warunkach stosowania dla poszczególnych dopuszczonych wskazań i stwierdził, że:
 - o w przypadku leczenia choroby Pageta profil korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, pod warunkiem że okres stosowania zostanie ograniczony do 3 miesięcy, a produkt będzie stosowany tylko u tych pacjentów, którzy nie reagują na alternatywne metody leczenia lub dla których takie metody są nieodpowiednie, np. ze względu na ciężką niewydolność nerek. W wyjątkowych okolicznościach czas trwania leczenia może zostać wydłużony do maksymalnie 6 miesięcy, a okresowe ponawianie leczenia może być brane pod uwagę.
 - o w przypadku zapobiegania ostrej utracie masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem, np. u pacjentów ze świeżymi złamaniami osteoporotycznymi, profil korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, pod warunkiem że czas stosowania produktu będzie ograniczony do 2 tygodni i nie przekroczy w żadnym przypadku 4 tygodni.
 - o w przypadku leczenia hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej profil korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, pod warunkiem że czas trwania leczenia będzie możliwie jak najkrótszy przy najniższej skutecznej dawce.
- Komitet uznał, że w celu zachowania korzystnego profilu korzyści do ryzyka w powyższych wskazaniach należy uwzględnić dodatkowe zmiany w informacji o produkcie (w punkcie 4.2, Dawkowanie i sposób podawania, punkcie 4.4, Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, oraz punkcie 4.8, Działania niepożądane) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia raka.

W związku z tym Komitet zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających kalcytoninę (preparaty do wstrzykiwań) zgodnie ze zmianami w informacji o produkcie zawartymi w Aneksie III opinii CHMP.

Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla podawanych donosowo produktów leczniczych zawierających kalcytoninę

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających kalcytoninę.

- Komitet zapoznał się ze wszystkimi dostępnymi danymi na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających kalcytoninę, a w szczególności z nowymi danymi dotyczącymi ryzyka wystąpienia raka.
- Komitet uważa, że dane z badań klinicznych stanowią dowód na zwiększone ryzyko wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania kalcytoniny.
- W świetle wcześniejszej oceny i braku nowych danych dotyczących skuteczności Komitet uznał, że podawane donosowo produkty lecznicze zawierające kalcytoninę mogą być skuteczne w leczeniu rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej mającym na celu ograniczenie ryzyka złamań kręgow. Niemniej jednak dla tego wskazania dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące skuteczności podawanych donosowo leków zawierających kalcytoninę.
- Komitet wziął również pod uwagę fakt, iż w przypadku pacjentów chorujących na osteoporozę donosowa postać kalcytoniny jest podawana przez dłuższy czas.
- Mając na uwadze nowe wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa związane z ryzykiem wystąpienia raka na skutek długotrwałego stosowania i ograniczonej skuteczności kalcytoniny w leczeniu osteoporozy, Komitet jest zdania, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE profil korzyści do ryzyka podawanych donosowo produktów leczniczych zawierających kalcytoninę nie jest korzystny w standardowych warunkach stosowania.

W związku z tym Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla donosowych preparatów kalcytoniny.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie IV do tej opinii.