Anexa II

Concluzii ştiinţifice şi motive pentru

modificarea condiţiilor autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru formulările injectabile ale calcitoninei

şi

suspendarea autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru formulările intranazale ale calcitoninei

Concluzii ştiinţifice

Rezumat general al evaluării ştiinţifice pentru medicamentele care conţin calcitonină (vezi anexa I)

Calcitonina este un compus hipocalcemic secretat de tiroidă. Proprietăţile hipocalcemice ale acesteia sunt mediate, în principal, prin inhibarea resorbţiei osoase osteoclastice.

În Europa, formulările parenterale ale calcitoninei au fost autorizate pentru prima dată în 1973. Începând cu 1987, calcitonina a fost disponibilă şi în formularea intranazală. În prezent, calcitonina este autorizată în majoritatea statelor membre ale Uniunii Europene.

Calcitonina injectabilă este disponibilă sub formă de soluţie pentru injecţie sau perfuzie de 50, 100 sau 200 unităţi internaţionale (UI)/ml. O UI corespunde la aproximativ 0,2 µg calcitonină sintetică de somon. Produsul poate fi administrat intramuscular, subcutanat sau intravenos. Formularea intranazală este disponibilă la 100 sau 200 unităţi internaţionale (UI)/ml.

De curând, a fost dezvoltată o nouă formulare orală pentru calcitonină, aceasta constând în hormon peptidic şi acidul 5-CNAC [8-(N-2-hidroxi-5-clorbenzoil)-amino-caprilic], un amplificator nou dezvoltat al absorbţiei peptidelor la nivel gastrointestinal. Această nouă formulare orală nu a fost prezentată pentru aprobare în niciunul dintre statele membre ale Uniunii Europene.

Anterior fuseseră exprimate motive de îngrijorare cu privire la eficacitatea anumitor indicaţii, acestea având ca rezultat, în anul 2000, o procedură de sesizare în temeiul articolului 12 din Directiva 75/319/CE (corespunzător articolului 31 din Directiva 2001/83/CE). După analiza datelor disponibile, CHMP (denumit anterior CPMP) a adoptat, la 21 noiembrie 2002, un aviz privind un raport beneficiu/risc favorabil pentru calcitonina injectabilă pentru următoarele indicaţii:

- prevenirea pierderii osoase acute din cauza imobilizării brusc instalate, cum este cazul pacienţilor cu fracturi osteoporotice recente;
- boala Paget;
- hipercalcemia afecţiunilor maligne.

Pentru calcitonina cu administrare intranazală, raportul beneficiu/risc a fost considerat favorabil numai pentru:

- tratamentul osteoporozei postmenopauzale confirmate, pentru reducerea riscului de fracturi vertebrale. Nu a fost demonstrată o reducere a fracturilor de şold.

O decizie a Comisiei pentru această procedură de sesizare anterioară a fost emisă la 12 iunie 2003.

În diverse momente au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la o posibilă asociere a calcitoninei cu cancerul de prostată. Totuşi, analiza datelor aflate la dispoziţia autorităţilor naţionale competente în perioada respectivă nu a indicat o relaţie cauzală. Problema a fost totuşi monitorizată atent.

În noiembrie 2010, în cursul a două studii clinice pentru noua formulare orală a calcitoninei, au fost observate date de siguranţă preliminare asociate cancerului de prostată. Pe baza acestor noi informaţii privind siguranţa, Regatul Unit a solicitat avizul Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, referitor la faptul dacă autorizaţiile de punere pe piaţă pentru medicamentele care conţin calcitonină ar trebui menţinute, modificate, suspendate sau retrase.

CHMP a analizat dovezile existente în prezent cu privire la eficacitatea pe termen scurt şi pe termen lung a calcitoninei pentru indicaţiile autorizate (în conformitate cu Decizia Comisiei din 12 iunie 2003) şi informaţiile privind riscul de cancer asociat calcitoninei din studiile preclinice, studiile clinice, raportările spontane ulterioare punerii pe piaţă, studiile farmacoepidemiologice şi literatura de specialitate publicată. CHMP a analizat, de asemenea, informaţiile furnizate de terţe părţi în cursul procedurii de sesizare.

- **Eficacitate**

În procedura curentă au fost analizate indicaţiile autorizate în prezent ca rezultat al procedurii de sesizare precedente, care a fost finalizată în 2003.

Pe lângă literatura de specialitate publicată cu privire la utilizarea calcitoninei injectabile pentru hipercalcemie în afecţiuni maligne, această indicaţie mai este susţinută de utilizarea sa consacrată în practica clinică.

Referitor la utilizarea calcitoninei injectabile în prevenirea pierderii osoase acute, dovezile privind eficacitatea se bazează pe literatura de specialitate publicată. CHMP a acceptat faptul că au fost furnizate unele dovezi privind eficacitatea în această indicaţie, în principal de studiul realizat de Tsakalakos *et al*.

Pentru boala Paget, dovezile privind eficacitatea se bazează pe literatura de specialitate publicată aferentă unor studii de mici dimensiuni, în care durata tratamentului a fost, în majoritatea cazurilor, cuprinsă între 3 şi 18 luni. Pe baza acestor date, CHMP a confirmat beneficiile calcitoninei injectabile în tratamentul de scurtă durată al bolii Paget.

Indicaţia pentru prevenirea fracturilor în osteoporoză este susţinută de rezultatele unui studiu de dimensiuni rezonabile, dublu orb, controlat cu placebo, cunoscut sub numele de studiul PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures - Prevenirea recurenţei fracturilor osteoporotice). Acest studiu pivot a arătat că numai una dintre dozele investigate – 200 UI calcitonină/zi – a fost asociată cu un efect semnificativ din punct de vedere statistic, deşi pentru această doză nu s-a obţinut semnificaţie din punct de vedere statistic când au fost analizaţi pacienţii cu cel puţin 2 fracturi vertebrale noi. Pe lângă lipsa răspunsului la doză, rezultatele acestui studiu sunt plafonate în plus de limitări metodologice importante (lipsa ajustării pentru testarea repetată şi procentajul foarte mare de pacienţi care au întrerupt studiul). Chiar dacă aceste limitări sunt trecute cu vederea, beneficiul clinic general al calcitoninei în osteoporoză pare să fie foarte modest, cu o reducere absolută a incidenţei fracturilor de aproximativ 6% la pacienţii cu ≥1 şi ≥2 fracturi vertebrale noi, comparativ cu 1,7% la pacienţii trataţi cu placebo.

- **Siguranţă**

În cursul acestei proceduri, CHMP a analizat toate dovezile existente privind riscul de cancer asociat utilizării calcitoninei.

Rezultatele studiului cu cele mai mari dimensiuni realizat cu calcitonină cu administrare intranazală, studiul CT320 (cunoscut şi ca studiul PROOF), furnizează unele dovezi privind un risc crescut de cancer în braţul de tratament cu calcitonină comparativ cu placebo, cu toate că rezultatele raportate nu reuşesc să obţină semnificaţie din punct de vedere statistic [risc relativ, IÎ 95%: 1,47 (0,91-2,36)].

Noi dovezi privind o posibilă asociere între calcitonină şi riscul de cancer sunt furnizate de meta-analiza a 17 studii randomizate, în regim dublu orb, controlate cu calcitonină administrată intranazal realizate de către unul dintre deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă. Riscul relativ (RR) de incidenţă a cancerului în aceste studii la pacienţii trataţi cu calcitonină a fost de 1,61 (1,11-2,34). Când sunt incluse studiile în care nu a fost raportat niciun caz de afecţiune malignă, RR estimat este de 2,12. Creşterea riscului absolut de cancer la pacienţii trataţi cu calcitonină comparativ cu placebo, în studiile cu administrare intranazală, a fost de 2,36%. Afecţiunile maligne cel mai frecvent raportate în aceste studii au fost carcinomul bazocelular şi cancerul de sân.

În plus, analiza mortalităţii a arătat că, în cursul acestor studii, numai pacienţii trataţi cu calcitonină au murit de cancer, ceea ce sugerează faptul că creşterea tumorii este accelerată de calcitonină.

Noi dovezi privind o asociere pozitivă între calcitonină şi cancer au fost furnizate din analiza studiilor efectuate recent cu noua formulare orală a calcitoninei. Două dintre acestea au fost studiile asupra osteoartritei (C2301 şi C2302), în care pacienţilor li s-a administrat o doză de 0,8 mg de două ori pe zi. Al treilea a fost studiul A2303, un studiu de fază III cu noua formulare orală a calcitoninei, realizat pe femei cu osteoporoză aflate în postmenopauză.

În primul dintre aceste studii (studiul C2301), a fost raportată o creştere a riscului de cancer, semnificativă din punct de vedere statistic, la pacienţii trataţi cu calcitonină comparativ cu placebo [rată de incidenţă 4,13 (1,67-10,19)]. Afecţiunea malignă cel mai frecvent raportată în acest studiu a fost cancerul de prostată. Ca rezultat, a fost pus în aplicare un program intensiv, post-hoc, de screening pentru cancerul de prostată pentru toţi participanţii de sex masculin la cele două studii privind osteoartrita. Riscul crescut de cancer asociat calcitoninei în celelalte două studii cu noua formulare orală nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic, rata de incidenţă fiind de 1,61 (0,81-3,16) pentru studiul C2302 şi respectiv 1,10 (0,82-1,48) pentru studiul A2303. Explicaţiile posibile pentru aceste rezultate contradictorii includ doza redusă din studiul privind osteoporoza şi întreruperea prematură de către pacienţii de sex masculin şi programul intensiv de screening pentru cancerul de prostată din al doilea studiu privind osteoartrita, care a identificat cazuri suplimentare şi care este probabil să fi mascat dezechilibre posibile ale cazurilor de cancer în diferitele braţe de tratament ale acestor studii. Totuşi, în toate studiile a existat o incidenţă mai mare a afecţiunilor maligne raportate la pacienţii trataţi cu calcitonină comparativ cu placebo. În plus, meta-analiza studiilor cu noua formulare a arătat o creştere semnificativă din punct de vedere statistic a ratei de incidenţă pentru pacienţii trataţi cu calcitonină, 1,33 (1,035-1,72), similară creşterii observate în cursul studiilor cu formularea intranazală. Este important de menţionat faptul că mortalitatea determinată de cancer a fost, din nou, considerabil mai ridicată la pacienţii trataţi în aceste studii cu calcitonină comparativ cu placebo: 7 cazuri (37,5%) comparativ cu 2 (10,5%).

În ceea ce priveşte cancerul de prostată, informaţiile furnizate cu privire la valorile antigenului specific prostatic (PSA) la toţi pacienţii de sex masculin din primele două studii privind osteoartrita, studiile C2301 şi C2302, au arătat faptul că valorile PSA nu sunt influenţate de calcitonină. Totuşi, numai analiza PSA are o valoare limitată deoarece se cunoaşte faptul că, în afară de cancerul de prostată, mai sunt şi alţi factori care pot influenţa valorile PSA şi nu poate explica incidenţa mai mare a cancerului de prostată la pacienţii trataţi cu calcitonină. O serie de studii publicate, care au utilizat liniile celulare de cancer de prostată şi modele animale, au sugerat, de asemenea, un rol al calcitoninei în evoluţia cancerului de prostată. Deşi până acum aceste studii separate au fost considerate insuficiente pentru a stabili o relaţie cauzală, din cauza unor limitări importante şi a lipsei unor dovezi solide ale riscurilor pentru om, acestea capătă o nouă semnificaţie în lumina datelor mai recente din studiile clinice privind calcitonina.

Au fost analizate, de asemenea, datele din baza de date privind farmacovigilenţa a Sanofi-Aventis şi din baza de date privind siguranţa generală a Novartis (Novartis Global Safety Database) pentru a identifica toate cazurile de topografie pentru clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (ASO) „Tumori benigne, maligne şi nespecificate”. Având în vedere faptul că majoritatea cazurilor sunt foarte rar documentate, nu este posibilă stabilirea unei cauzalităţi pentru un eveniment advers cum este cancerul numai pe baza raportărilor spontane.

Consecvenţa rezultatelor din studiile cu formulări orale şi intranazale sugerează că există o legătură cauzală între evenimentele raportate şi calcitonină. Majoritatea cazurilor de cancer raportate în studiile cu calcitonină au apărut după 12 luni de tratament. O posibilă explicaţie pentru timpul relativ scurt al debutului este aceea că evoluţia tumorii este accelerată mai curând de calcitonină decât de oncogeneză, astfel cum s-a sugerat şi în literatura de specialitate publicată în care se aborda rolul calcitoninei în cancerul de prostată. Totuşi, în pofida probabilităţii ca în accelerarea cancerului să fie implicată calcitonina, nu a fost încă elucidat complet mecanismul exact care ar putea explica creşterea incidenţei afecţiunilor maligne la pacienţii trataţi cu calcitonină.

Reducerea utilizării calcitoninei în ultimii ani sugerează că există o sferă limitată pentru investigarea în continuare a asocierii prin intermediul studiilor epidemiologice, ceea ce oricum ar fi dificil de realizat şi controlat în mod adecvat pentru toţi factorii de confuzie posibili pentru cancer.

În general, se pare că există dovezi suficiente şi întemeiate din studiile cu formulare intranazală şi orală care asociază calcitonina cu un risc crescut de cancer. Aceasta se datorează cel mai probabil accelerării creşterii tumorii, fapt care a fost sugerat, de asemenea, în literatura de specialitate publicată.

Concluzie generală

- Tratamentul osteoporozei pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale (formulare intranazală)

Datele limitate privind eficacitatea în această indicaţie trebuie raportate la riscul crescut de cancer, astfel cum s-a demonstrat în analiza studiilor cu calcitonină. Concordanţa dovezilor din datele studiilor clinice furnizează dovezi solide în privinţa legăturii cauzale. Chiar dacă există o anumită nesiguranţă care înconjoară adevărata anvergură a acestui risc, ce pare a fi diferit în diferitele studii, riscul relativ este constant mai mare la pacienţii trataţi cu calcitonină în comparaţie cu placebo.

Având în vedere dovezile limitate privind eficacitatea, riscul de cancer asociat cu utilizarea calcitoninei şi tratamentul de lungă durată necesar pentru această indicaţie, raportul beneficiu/risc pentru formularea intranazală a calcitoninei în tratamentul osteoporozei pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale, care reprezintă unica indicaţie pentru această formă farmaceutică, se consideră a fi negativ.

- Tratamentul bolii Paget (formulare injectabilă)

Astfel cum s-a discutat anterior, eficacitatea calcitoninei în tratamentul bolii Paget este limitată şi validată parţial prin utilizarea binecunoscută a acesteia şi prin caracterul său plauzibil din punct de vedere farmacologic.

Având în vedere motivele de îngrijorare cu privire la siguranţă, CHMP a considerat că este necesară restrângerea populaţiei ţintă pentru această indicaţie. Ţinând cont de disponibilitatea tratamentelor alternative în această indicaţie, CHMP a fost de acord că utilizarea calcitoninei în boala Paget trebuie limitată la 3 luni şi numai la pacienţii care nu răspund la tratamentele alternative sau pentru care aceste tratamente nu sunt adecvate, de exemplu, cei cu insuficienţă

renală severă. În circumstanţe excepţionale, de exemplu la pacienţii cu fracturi patologice iminente, CHMP a fost de acord că durata tratamentului poate fi extinsă până la un maxim recomandat de 6 luni. S-a convenit, de asemenea, că poate fi avută în vedere reaplicarea periodică a tratamentului la aceşti pacienţi, ţinând cont de beneficiile potenţiale şi de asocierea cancerului cu utilizarea calcitoninei pe termen lung.

- Prevenirea pierderii osoase acute din cauza imobilizării brusc instalate, cum este cazul pacienţilor cu fracturi osteoporotice recente (formulare injectabilă)

În această indicaţie sunt disponibile numai dovezi limitate privind eficacitatea. Totuşi, caracterul de scurtă durată al utilizării considerate pentru calcitonină la aceşti pacienţi se aşteaptă să reducă la minim riscul potenţial de cancer şi, în consecinţă, raportul beneficiu/risc se consideră a fi favorabil, însă durata tratamentului trebuie să fie limitată. Se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni şi să nu depăşească, în niciun caz, 4 săptămâni.

- Tratamentul hipercalcemiei afecţiunilor maligne (formulare injectabilă)

Eficacitatea calcitoninei pentru această indicaţie este susţinută de utilizarea consacrată a calcitoninei în practica clinică. Având în vedere natura indicaţiei în contextul cancerului în stadiu avansat, raportul beneficiu/risc în această indicaţie se consideră a fi în continuare favorabil.

Măsuri de reducere la minim a riscurilor

Pentru a menţine un raport beneficiu/risc favorabil pentru indicaţiile formulării injectabile pentru produsele care conţin calcitonină, CHMP a recomandat modificări ale informaţiilor referitoare la produs, în special în legătură cu riscul de cancer.

CHMP a aprobat, de asemenea, o comunicare, şi anume o comunicare directă către profesioniştii din domeniul sănătăţii (DHCP), pentru a transmite rezultatul acestei analize.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru formulările injectabile care conţin calcitonină indicate în tratamentul bolii Paget, al hipercalcemiei afecţiunilor maligne şi pentru prevenirea pierderii osoase acute din cauza imobilizării brusc instalate, rămâne favorabil în condiţii normale de utilizare, sub rezerva restricţiilor în indicaţie (pentru boala Paget), a limitării duratei tratamentului şi a punerii avertismentelor în informaţiile referitoare la produs.

Comitetul a concluzionat, de asemenea, că raportul beneficiu-risc pentru formularea intranazală care conţine calcitonină nu mai este favorabil şi recomandă suspendarea autorizaţiilor de punere pe piaţă corespunzătoare.

Pentru ridicarea suspendării, deţinătorul(ii) autorizaţiei(ilor) de punere pe piaţă trebuie să furnizeze noi date randomizate controlate care să poată demonstra cu certitudine faptul că beneficiile medicamentelor care conţin calcitonină sunt mai mari decât riscurile acestora pentru pacienţii cu osteoporoză, ţinând cont şi de riscul crescut al cancerului şi de mortalitatea datorată cancerului asociate cu utilizarea pe termen lung a calcitoninei.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului şi recomandărilor CHMP în cursul reuniunii CHMP din iulie 2012, a fost primită o cerere de reexaminare la 8 august 2012 de la unul dintre deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă, Therapicon, care era implicat în procedura de sesizare. Motivele reexaminării au fost primite la 22 septembrie 2012. Reexaminarea avizului CHMP a fost legată de raportul beneficiu-risc al formulării intranazale a calcitoninei pentru *indicaţia de utilizare „în tratamentul osteoporozei pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale”.*

Punctele ştiinţifice de dezacord prezentate în cadrul motivelor detaliate ale deţinătorilor autorizaţiilor de punere pe piaţă au inclus aspecte de eficacitate, aspecte de siguranţă în legătură cu riscul de cancer (aspecte nonclinice, de farmacovigilenţă şi statistice) şi evaluarea generală a raportului beneficiu-risc. Concluziile CHMP ca răspuns la aceste puncte ridicate de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă sunt prezentate mai jos.

De asemenea, la 6 noiembrie 2012, CHMP a consultat un grup de experţi pentru a obţine punctul acestora de vedere privind o serie de aspecte.

- Aspecte de eficacitate

CHMP este de acord cu faptul că studiul PROOF furnizează date care susţin eficacitatea privind ratele de incidenţă a fracturilor vertebrale la grupul la care s-a administrat doza de 200 UI, care corespunde unei valori p de 0,032 şi fără nicio modificare semnificativă statistic la grupurile cărora li s-au administrat doza inferioară (100 UI) şi superioară (400 UI). Totuşi, astfel cum CHMP a concluzionat anterior, există motive de îngrijorare în legătură cu lipsa unui răspuns la doză în acest studiu, precum şi în legătură cu alte limitări metodologice.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a argumentat că îmbunătăţirea densităţii minerale osoase (DMO) subestimează eficacitatea în tratamentul fracturilor. CHMP a considerat că DMO continuă să fie considerat un marker surogat important, care a evidenţiat că prezintă o creştere modestă dar semnificativă statistic comparativ cu placebo.

- Aspecte de siguranţă

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a abordat o serie de aspecte nonclinice, de farmacovigilenţă şi statistice în legătură cu evaluarea CHMP privind riscul de cancer asociat utilizării medicamentelor care conţin calcitonină.

Aspecte nonclinice

CHMP consideră că, din rezultatele studiilor nonclinice in vitro publicate nu se poate ajunge la o concluzie privind asocierea dintre calcitonină şi progresia cancerului. Datele sugerează existenţa unei anumite legături cu cancerul de prostată, dar generalizarea acestor rezultate nu este posibilă. Cele mai relevante studii nonclinice sunt testele de evaluare a carcinogenităţii cronice la şobolan şi şoarece, iar acestea nu sunt concludente pentru potenţialul carcinogen al calcitoninei.

Aspecte statistice (metaanaliză)

De asemenea, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a ridicat o serie de puncte privind viciile de metodologie ale metaanalizei celor 17 studii efectuate pe formularea intranazală a calcitoninei şi a furnizat o reanaliză a datelor. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă argumentează că studiilor incluse în metaanaliză le-a lipsit o specificaţie definită PICO (populaţie, intervenţie, comparaţie şi rezultat). CHMP a reţinut faptul că orice metaanaliză acţionată de un semnal de siguranţă va fi întotdeauna efectuată post-hoc, prin definiţie, obiectivul unei astfel de analize fiind excluderea cantitativă a unui eventual risc la pacienţi. În acest scop, metodologia utilizată a fost considerată de CHMP ca fiind suficientă.

De asemenea, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pune sub semnul întrebării valabilitatea dovezilor din studiile clinice disponibile care au confirmat eficacitatea produsului, argumentând că dovezile nu sunt valabile pentru siguranţă din cauza factorilor de confuzie. Deşi acest argument ar putea fi valabil pentru studiile observaţionale, CHMP consideră că în studiile clinice randomizate este improbabilă o eventuală distorsionare care să favorizeze unul din braţele de tratament întrucât procedura de randomizare furnizează grupuri bine echilibrate. Chiar dacă ar fi aşa, CHMP a

concluzionat că sunt dovezi de risc crescut de cancer la pacienţii expuşi, la un nivel destul de consistent – mai ales în cazul studiilor mai ample.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă consideră că excluderea din metaanaliză a patru studii în care nu au fost observate cazuri de cancer, nu are niciun fundament. Deşi CHMP recunoaşte că includerea sau excluderea studiilor singulare va ajusta raportul general al probabilităţilor (RP) în direcţii diferite, este recunoscut faptul că este rezonabil să se efectueze o serie de analize de sensibilitate pentru a evalua gradul de certitudine a rezultatelor. Diferenţele nu sunt considerate suficient de convingătoare ca să modifice concluzia anterioară a CHMP privind riscul crescut de cancer asociat cu medicamentele care conţin calcitonină.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pune sub semnul întrebării rezultatele metaanalizei din cauza utilizării de modele cu efecte fixe în prezenţa eterogenităţii. CHMP consideră că, deşi acest argument ar putea fi valabil pentru metaanaliza efectuată asupra studiilor privind formulările orale, acesta nu poate fi susţinut în analiza tuturor studiilor pe formulări intranazale în care nu s-a observat o eterogenitate evidentă. Mai mult, dincolo de orice discuţie dacă semnificaţia statistică s-a obţinut în unele cazuri sau nu, există o tendinţă evidentă, constantă şi clară de creştere a riscului de cancer. În acest context, semnificaţia statistică este depăşită de relevanţa clinică.

De asemenea, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a evidenţiat că se utilizează estimarea punctuală a raportului probabilităţilor (RP), care este mult mai probabil să furnizeze un rezultat semnificativ decât la riscul relativ (RR) corespunzător. Totuşi, CHMP a considerat că, indiferent dacă se utilizează RP sau RR, semnalul este evident şi poate fi evaluat chiar şi parţial, analizând doar ratele neprelucrate. CHMP recunoaşte inconsecvenţa din statisticile recapitulative furnizate, dar impactul asupra interpretării generale trebuie considerat marginal sau inexistent.

De asemenea, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a luat în discuţie lipsa cauzalităţii pe baza criteriilor Bradford-Hill, care au fost avute în vedere şi au fost evaluate. Totuşi, niciunul din argumentele prezentate nu respinge concluzia provenită din rezultatele studiilor pe formulările intranazale (şi orale), care sugerează existenţa unui risc crescut de cancer asociat cu utilizarea calcitoninei.

Farmacovigilenţă

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a luat în discuţie numărul mic de cazuri spontane de cancer din perioada post-autorizare, raportate în asociere cu calcitonina. CHMP a precizat că raportările rare nu sunt neaşteptate în această situaţie specială în care evenimentul urmărit (adică malignităţile) nu este neobişnuit la populaţia vizată căreia, de altfel, i se administrează o serie de tratamente concomitente şi la care riscul creşte în timp, ceea ce face foarte improbabil ca medicii să stabilească o posibilă legătură. Un alt factor care ar putea explica rata scăzută de raportare este faptul că calcitonina este autorizată de aproape 40 de ani. Prin urmare, numărul mic de cazuri de cancer la pacienţii care sunt sau au fost trataţi cu calcitonină, cazuri care sunt înregistrate în bazele de date de siguranţă globale, nu poate duce la o concluzie, mai ales când aceste cazuri sunt raportate la datele din studii clinice.

- Evaluarea generală a raportului beneficiu-risc

După cum s-a menţionat anterior, este agreat faptul că studiul PROOF indică o eficacitate modestă a calcitoninei în reducerea riscului de fracturi vertebrale. Noile dovezi legate de riscul de cancer au însă un impact asupra profilului de siguranţă al medicamentelor care conţin calcitonină.

Din metaanaliza studiilor cu calcitonină administrată intranazal, datele indică o creştere a riscului de cancer la pacienţii trataţi cu calcitonină intranazală în comparaţie cu placebo. După cum s-a preconizat, riscul de cancer creşte atunci când sunt excluse cele patru studii în care nu a intervenit

niciun eveniment. De asemenea, aceste date sunt susţinute prin metaanaliza celor 3 studii (C2301, C2302 şi A2303) efectuate cu formulările orale.

Recunoscând limitările potenţiale ale studiilor clinice incluse în analiză, riscul crescut de cancer observat trebuie raportat la beneficiul modest al calcitoninei.

Concluzia generală a procedurii de reexaminare

Obiectul procedurii de reexaminare a fost raportul beneficiu-risc pentru formularea intranazală a medicamentelor care conţin calcitonină pentru indicaţia utilizării „în tratamentul osteoporozei pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale".

Pe baza tuturor datelor disponibile privind siguranţa şi eficacitatea medicamentelor intranazale care conţin calcitonină şi ţinând cont de avizul reuniunii ad-hoc a grupului de experţi, CHMP a confirmat concluzia sa iniţială că eficacitatea limitată pentru această indicaţie trebuie raportată la dovezile obţinute din studii clinice privind un risc crescut de cancer asociat utilizării calcitoninei pe termen lung.

Având în vedere dovezile limitate privind eficacitatea, riscul de cancer asociat cu utilizarea calcitoninei şi tratamentul de lungă durată necesar pentru această indicaţie, raportul beneficiu-risc pentru formularea intranazală a calcitoninei în tratamentul osteoporozei pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale, care reprezintă unica indicaţie pentru această formă farmaceutică, este considerat negativ.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru formularea intranazală care conţine calcitonină, indicată pentru tratamentul osteoporozei, nu mai este favorabil în condiţii normale de utilizare şi recomandă suspendarea autorizaţiilor de punere pe piaţă corespunzătoare.

Pentru ridicarea suspendării, deţinătorul(ii) autorizaţiei(ilor) de punere pe piaţă trebuie să furnizeze noi date randomizate controlate care să poată demonstra cu certitudine faptul că beneficiile medicamentelor care conţin calcitonină sunt mai mari decât riscurile acestora pentru pacienţii cu osteoporoză, ţinând cont de riscul crescut de cancer şi de mortalitatea datorată cancerului asociate cu utilizarea pe termen lung a calcitoninei.

Motive pentru modificarea condiţiilor autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentele injectabile care conţin calcitonină

Întrucât

- comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conţin calcitonină;
- comitetul a analizat toate datele disponibile cu privire la eficacitatea şi siguranţa medicamentelor care conţin calcitonină, cu precădere datele noi în legătură cu riscul de cancer;
- comitetul consideră că datele din studiile clinice furnizează dovezi privind un risc crescut de cancer asociat utilizării calcitoninei pe termen lung.
- comitetul a analizat, în consecinţă, raportul beneficiu-risc pentru produsele injectabile care conţin calcitonină, în condiţii normale de utilizare pentru fiecare indicaţie autorizată şi a concluzionat că:
    - pentru tratamentul bolii Paget, raportul risc-beneficiu rămâne favorabil, cu condiţia ca durata utilizării să fie limitată la 3 luni şi numai pentru pacienţii care nu răspund la tratamente alternative sau pentru care aceste tratamente nu sunt adecvate, de

exemplu pentru cei cu insuficienţă renală severă. Durata tratamentului poate fi extinsă la maxim 6 luni, în circumstanţe excepţionale şi poate fi avută în vedere şi reaplicarea periodică a tratamentului;

  - pentru prevenirea pierderii osoase acute din cauza imobilizării brusc instalate, cum este cazul pacienţilor cu fracturi osteoporotice recente, raportul beneficiu-risc rămâne favorabil, cu condiţia ca durata de utilizare să se limiteze la 2 săptămâni şi, sub nicio formă, să nu depăşească 4 săptămâni;
  - pentru tratamentul hipercalcemiei afecţiunilor maligne, raportul beneficiu-risc rămâne favorabil, cu condiţia ca durata tratamentului să se limiteze la perioada cea mai scurtă posibil utilizând doza minimă eficace;

- comitetul a considerat că, pentru a menţine raportul beneficiu-risc favorabil pentru indicaţiile de mai sus, trebuie incluse modificări suplimentare în informaţiile referitoare la produs (punctul 4.2 Doze şi mod de administrare, punctul 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare şi punctul 4.8 Reacţii adverse) în legătură cu riscul de cancer.

În consecinţă, comitetul a recomandat modificarea autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru medicamentele care conţin calcitonină (formulările injectabile) în conformitate cu modificările aduse informaţiilor referitoare la produs prevăzute în anexa III din avizul CHMP.

Motive pentru suspendarea autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentele cu administrare intranazală care conţin calcitonină

Întrucât

- comitetul a analizat procedura de sesizare depusă în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conţin calcitonină;
- comitetul a analizat toate datele disponibile cu privire la eficacitatea şi siguranţa medicamentelor care conţin calcitonină, cu precădere datele noi în legătură cu riscul de cancer;
- comitetul consideră că datele din studiile clinice furnizează dovezi privind un risc crescut de cancer asociat utilizării pe termen lung a calcitoninei;
- comitetul a considerat, în lumina analizei anterioare şi în absenţa unor date noi privind eficacitatea, că medicamentele cu administrare intranazală care conţin calcitonină pot fi eficiente în tratamentul osteoporozei postmenopauzale confirmate pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale. Totuşi, dovezile privind eficacitatea medicamentelor cu administrare intranazală care conţin calcitonină în această indicaţie rămân limitate;
- comitetul a luat în considerare, de asemenea, faptul că la pacienţii cu osteoporoză tratamentul intranazal cu calcitonină trebuie să fie administrat pe termen lung;
- având în vedere noile motive de îngrijorare privind siguranţa în legătură cu riscul de cancer la utilizarea pe termen lung şi eficacitatea limitată a calcitoninei în tratamentul osteoporozei, comitetul consideră că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, în condiţii normale de utilizare, raportul beneficiu-risc pentru formulările intranazale ale medicamentelor care conţin calcitonină nu este favorabil.

În consecinţă, comitetul recomandă suspendarea autorizaţiilor de punere pe piaţă pentru formele cu administrare intranazală ale calcitoninei.

Condiţiile pentru ridicarea suspendării autorizaţiilor de punere pe piaţă sunt prevăzute în anexa IV din aviz.