

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie

**zmeny podmienok povolenia na uvedenie injekčných foriem kalcitonínu
na trh**

a

**pozastavenie povolení na uvedenie intranazálnych foriem kalcitonínu na
trh**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich kalcitonín (pozri prílohu I)

Kalcitonín je hypokalcemická zlúčenina vylučovaná štítnou žľazou. Jej hypokalcemické vlastnosti sú zabezpečené najmä prostredníctvom inhibície resorpcie kostí sprostredkovej osteoklastmi.

Parenterálne formy kalcitonínu boli po prvýkrát schválené v Európe v roku 1973. Od roku 1987 je kalcitonín dostupný aj v intranazálnej forme. Kalcitonín je v súčasnosti povolený vo väčšine európskych členských štátov.

Injekčná forma kalcitonínu je dostupná vo forme injekčného alebo infúzneho roztoku s koncentráciou 50, 100 alebo 200 medzinárodných jednotiek (IU)/ml. Jedna IU zodpovedá približne 0,2 µg syntetického kalcitonínu z lososa. Liek možno podávať intramuskulárne, subkutánne alebo intravenózne. Intranazálna forma je dostupná v koncentrácii 100 alebo 200 medzinárodných jednotiek (IU)/ml.

Nedávno bola vyvinutá nová perorálna forma kalcitonínu, ktorú tvorí peptidový hormón a 5-CNAC (kyselina 8-(N-2-hydroxy-5-chlóro-benzoyl)-aminokarpylová), novovyvinutý posilňovač vstrebávania peptidov v gastrointestinálnom trakte. Táto nová perorálna forma nebola predložená na schválenie v žiadnom členskom štáte EÚ.

Výhrady týkajúce sa účinnosti v prípade niektorých indikácií boli vznesené už skôr, čo viedlo v roku 2000 k postúpeniu veci podľa článku 12 smernice 75/319/ES (ktorý zodpovedá článku 31 smernice 2001/83/ES). Po preskúmaní dostupných údajov výbor CHMP (predtým CPMP) prijal 21. novembra 2002 stanovisko o priaznivom pomere prínosu a rizika injekčnej formy kalcitonínu v týchto indikáciách:

- prevencia akútneho úbytku kostnej hmoty z dôvodu náhlej imobilizácie napríklad u pacientov s nedávnymi osteoporotickými zlomeninami,
- Pagetova choroba,
- hyperkalciémia pri malígnom ochorení.

V prípade intranazálnej formy kalcitonínu sa pomer prínosu a rizika považuje za priaznivý len pri:

- liečbe diagnostikovanej postmenopauzálnou osteoporózou na zníženie rizika zlomenín stavcov. Zníženie výskytu bedrových zlomenín nebolo preukázané.

Rozhodnutie Komisie v tomto predchádzajúcom konaní o postúpenej veci bolo vydané 12. júna 2003.

Niekoľkokrát boli vyjadrené a zvažované výhrady súvisiace s možnou súvislosťou medzi kalcitonínom a rakovinou prostaty. Z preskúmania údajov dostupných v tom čase príslušnými vnútroštátnymi orgánmi však nevyplýval príčinný vzťah. Táto otázka sa však naďalej podrobne sledovala.

V novembri 2010 boli v prípade novej perorálnej formy kalcitonínu počas dvoch klinických skúšaní pozorované predbežné zistenia v oblasti bezpečnosti týkajúce sa rakoviny prostaty. Na základe týchto nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti požiadalo Spojené kráľovstvo Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) na základe článku 31 smernice 2001/83/ES o vyjadrenie stanoviska o tom, či sa má povolenie na uvedenie liekov s obsahom kalcitonínu na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť, alebo zrušiť.

Výbor CHMP preskúmal dôkazy o krátkodobej a dlhodobej účinnosti kalcitonínu dostupné v súčasnosti v schválených indikáciách (podľa rozhodnutia Komisie z 12. júna 2003) a informácie o riziku rakoviny súvisiacom s kalcitonínom z predklinických štúdií, klinických skúšaní, spontánnych hlásení po uvedení na trh, farmakoepidemiologických štúdií a zverejnenej literatúry. Výbor CHMP tiež zvážil informácie poskytnuté tretími stranami počas konania o postúpenej veci.

- **Účinnosť**

V rámci súčasného konania boli preskúmané indikácie povolené v súčasnosti na základe výsledku z predchádzajúceho konania o postúpenej veci, ktorý bol ukončený v roku 2003.

Okrem zverejnenej literatúry súvisiacej s používaním injekčnej formy kalcitonínu na liečbu hyperkalciémie pri malígnom ochorení túto indikáciu podporilo aj jej tradičné používanie v klinickej praxi.

Pokiaľ ide o používanie injekčnej formy kalcitonínu pri prevencii akútneho úbytku kostnej hmoty, dôkazy o účinnosti sa zakladajú na zverejnenej literatúre. Výbor CHMP prijal niektoré predložené dôkazy o účinnosti v prípade tejto indikácie, a to najmä zo štúdie Tsakalosa *et al.*

V prípade Pagetovej choroby sa dôkazy o účinnosti zakladajú na zverejnenej literatúre z množstva malých štúdií, v ktorých liečba trvala vo väčšine prípadov od 3 do 18 mesiacov. Na základe týchto údajov výbor CHMP potvrdil prínosy injekčnej formy kalcitonínu v krátkodobej liečbe Pagetovej choroby.

Indikáciu prevencie zlomenín pri osteoporóze podporili výsledky z placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdie s odôvodnenou veľkosťou skupiny známej ako štúdia PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures, zabránenie opakovanému vzniku zlomenín pri osteoporóze). Touto pilotnou štúdiou sa preukázalo, že len jedna zo skúmaných dávok – 200 IU kalcitonínu denne bola spojená so štatisticky významným účinkom, hoci v prípade tejto dávky nebola dosiahnutá štatistická významnosť pri analyzovaní pacientov s najmenej 2 novými zlomeninami stavcov. Okrem nedostatočnej odpovede na dávku boli výsledky tejto štúdie obmedzené aj dôležitými metodickými nedostatkami (nedostatočná úprava pri viacnásobnom testovaní a veľmi vysoké percento pacientov, ktorí nedokončili štúdiu). Aj pri prehliadnutí týchto nedostatkov sa celkový klinický prínos kalcitonínu pri osteoporóze zdá byť veľmi mierny s absolútnym znížením o približne 6 % a 1,7 % u pacientov, ktorí mali ≥ 1 , resp. ≥ 2 nové zlomeniny stavcov v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

- **Bezpečnosť**

V rámci tohto konania výbor CHMP preskúmal dostupné dôkazy o riziku rakoviny pri použití kalcitonínu.

Výsledky najväčšieho skúšania uskutočneného s intranazálnou formou kalcitonínu, štúdie CT320 (známej aj ako štúdia PROOF), poskytli určité dôkazy o zvýšenom riziku rakoviny v ramene s kalcitonínom v porovnaní s placebom. Hlásené výsledky však nedosiahli štatistickú významnosť (relatívne riziko 95 % IS: 1,47 (0,91 – 2,36)).

Ďalší dôkaz o možnej súvislosti medzi kalcitonínom a rizikom rakoviny poskytla metaanalýza 17 randomizovaných kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií s intranazálnou formou kalcitonínu, ktoré uskutočnil jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh. Pomer pravdepodobnosti (OR) výskytu rakoviny v týchto skúšaniach u pacientov liečených kalcitonínom bol 1,61 (1,11 – 2,34). Pri zohľadnení skúšaní, v ktorých neboli hlásené žiadne malígne ochorenia, bol odhadovaný pomer OR 2,12. Zvýšenie absolútneho rizika rakoviny v prípade pacientov liečených kalcitonínom v porovnaní

s placebom v skúšaníach intranazálnej formy bolo 2,36 %. V týchto skúšaníach boli najčastejšie hlásenými prípadmi malígneho ochorenia bazocelulárny karcinóm a rakovina prsníka.

Analýzou mortality sa okrem toho zistilo, že počas týchto skúšaní zomreli na rakovinu len pacienti liečení kalcitonínom, čo naznačuje, že kalcitonín urýchljuje rast tumoru.

Ďalší dôkaz o pozitívnej súvislosti medzi kalcitonínom a rakovinou sa poskytol prostredníctvom analýzy nedávno vykonaných skúšaní s novou perorálnou formou kalcitonínu. Dve z nich boli štúdie osteoartritídy (C2301 a C2302), počas ktorých pacienti dostávali 0,8 mg dvakrát denne. Tretia bola štúdia A2303, štúdia fázy III s novou perorálnou formou kalcitonínu vykonaná u žien po menopauze, ktoré mali osteoporózu.

V prvom z týchto skúšaní (štúdia C2301) bolo u pacientov liečených kalcitonínom hlásené štatisticky významné zvýšenie rizika rakoviny v porovnaní s placebom (pomer výskytu 4,13 (1,67 – 10,19)). Najčastejšie hlásenými prípadmi malígneho ochorenia počas tejto štúdie bola rakovina prostaty. V dôsledku toho sa zaviedol intenzívny program následného skríningu rakoviny prostaty v prípade všetkých mužských účastníkov v dvoch skúšaníach osteoartritídy. Zvýšené riziko rakoviny pri použití kalcitonínu v ďalších dvoch skúšaníach s novou perorálnou formou nebolo štatisticky významné, pričom pomer výskytu bol 1,61 (0,81 – 3,16) v prípade štúdie C2302 a 1,10 (0,82 – 1,48) v prípade štúdie A2303. Možné vysvetlenia týchto rozdielnych výsledkov zahŕňajú nižšiu dávku v skúšaní zameranom na osteoporózu a predčasné ukončenie prerušenie v prípade mužských pacientov a intenzívny program skríningu rakoviny prostaty v druhom skúšaní zameranom na osteoartritídu, ktorý odhalil ďalšie prípady a mohol maskovať možnú nerovnováhu prípadov rakoviny v rôznych ramenách liečby v rámci týchto skúšaní. Vo všetkých skúšaníach však bol zvýšený výskyt malígnych ochorení hlásených u pacientov liečených kalcitonínom v porovnaní s placebom. Metaanalýza týchto skúšaní s novou formou okrem toho preukázala štatisticky významné zvýšenie pomeru výskytu u pacientov liečených kalcitonínom, 1,33 (1,035 – 1,72), ktoré je podobné zvýšeniu pozorovanému počas intranazálnych skúšaní. Dôležité je, že mortalita v dôsledku rakoviny bola počas týchto skúšaní opäť výrazne vyššia u pacientov liečených kalcitonínom v porovnaní s placebom: 7 prípadov (37,5 %) v porovnaní s 2 prípadmi (10,5 %).

Pokiaľ ide o rakovinu prostaty, informácie poskytnuté o hladine prostatického špecifického antigénu (PSA) u všetkých mužských pacientov v prvých dvoch štúdiách zameraných na osteoartritídu C2301 a C2302 preukázali, že kalcitonín nemá vplyv na hladinu PSA. Samotná analýza PSA však má obmedzenú hodnotu, pretože je známe, že hodnoty PSA môžu byť ovplyvnené aj inými faktormi ako rakovinou prostaty a nemôžu sa použiť na vysvetlenie zvýšeného výskytu rakoviny prostaty u pacientov liečených kalcitonínom. Množstvo zverejnených štúdií používajúcich bunkové línie rakoviny prostaty a zvieracie modely tiež naznačilo, že kalcitonín hrá určitú úlohu v progresii rakoviny prostaty. Hoci sa tieto štúdie samostatne doteraz nepovažovali za dostatočné na stanovenie príčinnej súvislosti z dôvodu niektorých dôležitých obmedzení a nedostatku komplexného dôkazu o riziku u ľudí, vzhľadom na nedávne údaje z klinických skúšaní zameraných na kalcitonín získavajú nový význam.

Analyzovali sa aj údaje z databázy dohľadu nad liekmi spoločnosti Sanofi-Aventis a globálnej databázy bezpečnosti spoločnosti Novartis s cieľom identifikovať všetky prípady zodpovedajúce triede orgánových systémov Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov. Vzhľadom na skutočnosť, že väčšina týchto prípadov bola len veľmi slabo zdokumentovaná, stanovenie príčinnosti pre nežiaduce udalosti ako rakovina iba na základe spontánnych hlásení nie je prijateľné.

Z konzistentnosti výsledkov skúšaní zameraných na perorálnu a intranazálnu formu vyplýva, že hlásené udalosti príčinne súvisia s kalcitonínom. Väčšina prípadov rakoviny hlásených v skúšaníach

zameraných na kalcitonín sa vyskytla po 12 mesiacoch liečby. Možným vysvetlením pomerne krátkeho času výskytu je to, že kalcitonín skôr podporuje progresiu tumoru než onkogenézu, ako to bolo naznačené v zverejnenej literatúre, ktorá sa zaoberala úlohou kalcitonínu pri rakovine prostaty. Napriek pravdepodobnosti, že kalcitonín sa podieľa na šírení rakoviny, presný mechanizmus, ktorý by vysvetlil zvýšený výskyt malígnych ochorení u pacientov liečených kalcitonínom, však nebol v plnej miere objasnený.

Čoraz zriedkavejšie používanie kalcitonínu v posledných rokoch naznačuje, že priestor na ďalšie skúmanie súvislosti pomocou epidemiologických štúdií je obmedzený. Tieto štúdie by v každom prípade bolo náročné realizovať a primerane v nich kontrolovať všetky možné faktory spôsobujúce rakovinu.

Celkovo sa zdá, že skúšania zamerané na intranazálnu a perorálnu formu kalcitonínu poskytujú dostačujúce a konzistentné dôkazy o tom, že kalcitonín súvisí so zvýšeným rizikom rakoviny. Najpravdepodobnejšie to je spôsobené zrýchlením rastu tumoru, čo sa naznačuje aj vo zverejnenej literatúre.

Celkový záver

- Liečba osteoporózy na zníženie rizika zlomenín stavcov (intranazálna forma)

Obmedzené údaje o účinnosti v prípade tejto indikácie je potrebné vyvážiť údajmi o zvýšenom riziku rakoviny preukázanom v analýze skúšaní zameraných na kalcitonín. Konzistentnosť dôkazov v rámci údajov z klinických skúšaní poskytuje presvedčivý dôkaz o príčinnej súvislosti. Napriek tomu, že existujú určité nejasnosti v súvislosti so skutočnou veľkosťou tohto rizika, ktoré sa zdá byť rozdielne v rámci rôznych skúšaní, u pacientov liečených kalcitonínom je relatívne riziko konzistentne vyššie v porovnaní s placebom.

Vzhľadom na obmedzené dôkazy o účinnosti, riziko rakoviny súvisiace s používaním kalcitonínu a dlhodobú liečbu potrebnú v prípade tejto indikácie sa pomer prínosu a rizika v prípade intranazálnej formy kalcitonínu určenej na liečbu osteoporózy s cieľom znížiť riziko zlomenín stavcov, ktorá je jedinou indikáciou pre túto liekovú formu, považuje za záporný.

- Liečba Pagetovej choroby (injekčná forma)

Ako už bolo uvedené vyššie, účinnosť kalcitonínu pri liečbe Pagetovej choroby je obmedzená a čiastočne overená osvedčeným používaním a vierohodnosťou z farmakologického hľadiska.

Vzhľadom na obavy súvisiace s bezpečnosťou sa výbor CHMP domnieva, že pre túto indikáciu je nevyhnutné obmedziť cieľovú skupinu. Vzhľadom na dostupnosť alternatívnych liečob v prípade tejto indikácie výbor CHMP súhlasil s tým, že použitie kalcitonínu pri Pagetovej chorobe sa má obmedziť na 3 mesiace a len na pacientov, ktorí nereagujú na alternatívne liečby alebo pre ktorých nie sú takéto liečby vhodné (napríklad pre pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek). Výbor CHMP súhlasil s tým, aby sa za mimoriadnych okolností, napríklad u pacientov s hrozbou patologických fraktúr, trvanie liečby predĺžilo až na odporúčanú dobu maximálne 6 mesiacov. Výbor tiež súhlasil s tým, aby sa po zvážení potenciálnych prínosov a súvislosti s výskytom rakoviny pri dlhodobom používaní kalcitonínu u týchto pacientov zvažila pravidelná opakovaná liečba.

- Prevencia akútneho úbytku kostnej hmoty z dôvodu náhlej imobilizácie napríklad u pacientov s nedávnymi osteoporotickými zlomeninami (injekčná forma)

V prípade tejto indikácie sú k dispozícii len obmedzené dôkazy o účinnosti. Očakáva sa však, že krátkodobý charakter určeného používania kalcitonínu u týchto pacientov minimalizuje potenciálne

riziko rakoviny, a preto sa pomer prínosu a rizika považuje za kladný. Trvanie liečby sa však má obmedziť. Odporúča sa, aby liečba trvala 2 týždne, no v žiadnom prípade nemá prekročiť 4 týždne.

- Liečba hyperkalcémie pri malígnom ochorení (injekčná forma)

Účinnosť kalcitonínu v prípade tejto indikácie podporilo osvedčené používanie kalcitonínu v klinickej praxi. Vzhľadom na charakter indikácie v prípade pokročilej rakoviny sa pomer prínosu a rizika v prípade tejto indikácie stále považuje za kladný.

Opatrenia na minimalizáciu rizika

S cieľom zachovať kladný pomer prínosu a rizika v prípade indikácií pre injekčnú formu liekov obsahujúcich kalcitonín výbor CHMP odporučil zmeny v informáciách o lieku najmä v súvislosti s rizikom rakoviny.

Výbor CHMP tiež schválil oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC), ktorí budú informovaní o výsledku prezentovaného preskúmania.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika injekčných foriem obsahujúcich kalcitonín indikovaných na liečbu Pagetovej choroby, hyperkalcémie pri malígnom ochorení a prevenciu akútneho úbytku kostnej hmoty z dôvodu náhlej imobilizácie zostáva aj naďalej kladný za normálnych podmienok používania pod podmienkou obmedzení indikácie (na Pagetovu chorobu), obmedzenia trvania liečby a varovaní, ktoré je potrebné uviesť v informáciách o lieku.

Výbor tiež dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intranazálnej formy obsahujúcej kalcitonín indikovanej na liečbu osteoporózy za normálnych podmienok používania nie je kladný, a odporučil pozastaviť príslušné povolenia na uvedenie na trh.

Na zrušenie pozastavenia má držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predložiť nové údaje z randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré by komplexne preukázali prevahu prínosov liekov obsahujúcich kalcitonín nad rizikami u pacientov s osteoporózou vzhľadom na zvýšené riziko rakoviny a mortality v dôsledku rakoviny spojených s dlhodobým používaním kalcitonínu.

Proces opakovaného preskúmania

Po prijatí stanoviska a odporúčaní výboru CHMP na stretnutí výboru CHMP v júli 2012, jeden z držiteľov povolenia na uvedenie lieku Therapicon na trh, ktorý sa zúčastnil konania o postúpenej veci, predložil 8. augusta 2012 žiadosť o opakované preskúmanie. Odôvodnenie opakovaného preskúmania bolo prijaté 22. septembra 2012. Opakované preskúmanie stanoviska výboru CHMP sa týkalo pomeru prínosu a rizika intranazálnej formy kalcitonínu v prípade indikácie *„liečba osteoporózy, aby sa znížilo riziko zlomenín stavcov“*.

Medzi vedeckými spornými bodmi predloženými v podrobnom odôvodnení držiteľov povolení na uvedenie na trh boli aj aspekty účinnosti a bezpečnosti v súvislosti s rizikom rakoviny (neklinické otázky, otázky dohľadu nad liekmi a otázky týkajúce sa štatistiky) a celkové hodnotenie pomeru prínosu a rizika. Závery výboru CHMP ako odpoveď na tieto body predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh sú uvedené ďalej.

Výbor CHMP sa 6. novembra 2012 radil aj so skupinou odborníkov, aby si vytvoril názor na množstvo otázok.

- Aspekty účinnosti

Výbor CHMP súhlasí, že štúdia PROOF poskytuje podporu účinnosti vzhľadom na mieru zlomenín stavcov v skupine dostávajúcej dávku 200 IU, ktorá zodpovedá p hodnote 0,032, so žiadnymi

štatisticky významnými zmenami v skupine s nižšou (100 IU) a vyššou (400 IU) dávkou. Ako však už skôr výbor CHMP dospel k záveru, existujú výhrady týkajúce sa nedostatočnej odpovede na dávku počas tejto štúdie, ako aj výhrady týkajúce sa iných metodických nedostatkov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh argumentoval, že zlepšenie hustoty kostných minerálov (BMD) nedostatočne oceňuje účinnosť pri zlomeninách. Výbor CHMP usúdil, že BMD sa stále považuje za dôležitý náhradný marker, ktorý preukázal mierne ale štatisticky významné zvýšenie v porovnaní s placebom.

- Aspekty bezpečnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyslovil množstvo neklinických otázok, otázok dohľadu nad liekmi a otázok týkajúcich sa štatistiky v súvislosti s hodnotením rizika rakoviny pri používaní liekov obsahujúcich kalcitonín, ktoré vykonal výbor CHMP.

Neklinické aspekty

Výbor CHMP sa domnieva, že na základe výsledkov z publikovaných neklinických štúdií in vitro nie je možné dospieť k záveru o súvislosti medzi kalcitonínom a progresiou rakoviny. Údaje naznačujú, že existuje určitá súvislosť s rakovinou prostaty, tieto výsledky však nie je možné generalizovať. Najnovšie neklinické štúdie sú testy chronickej karcinogenity u potkanov a myší, ktoré sa nepovažujú za presvedčivé s ohľadom na karcinogénny potenciál kalcitonínu.

Otázky týkajúce sa štatistiky (metaanalýza)

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh upozornil na niekoľko bodov týkajúcich sa metodických nedostatkov metaanalýzy 17 štúdií intranazálneho kalcitonínu a poskytol opakovanú analýzu údajov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že v štúdiách zaradených do metaanalýzy nebolo definované vyhlásenie o populácii, intervencii, porovnaní a výsledku. Výbor CHMP poznamenal, že metaanalýza na základe bezpečnostných signálov sa bude vždy vykonávať až následne, ako to vyplýva z analýzy, pričom cieľom takejto analýzy bude kvantitatívne vylúčiť potenciálne riziko pre pacientov. Výbor CHMP usúdil, že metodika použitá na tento účel je dostatočná.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež spochybňuje platnosť dôkazu dostupných klinických skúšaní, ktoré odôvodnili účinnosť lieku, pričom namieta, že dôkaz nie je platný vzhľadom na bezpečnosť z dôvodu rozporuplných faktorov. Hoci tento argument môže byť opodstatnený pre pozorovacie štúdie, výbor CHMP sa domnieva, že potenciálna odchýlka v randomizovaných klinických skúšaní, ktorá mohla uprednostniť jedno z ramien liečby, je nepravdepodobná, pretože proces randomizácie poskytuje dostatočne vyrovnané skupiny. Napriek tomu však výbor CHMP dospel k záveru, že existuje dôkaz o zvýšenom riziku rakoviny medzi vystavenými pacientmi s určitým stupňom konzistencie, najmä vo väčších skupinách.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa domnieva, že vylúčenie štyroch štúdií, v ktorých neboli pozorované žiadne prípady výskytu rakoviny, z metaanalýzy nemá opodstatnenie. Hoci výbor CHMP uznáva, že zahrnutie alebo vylúčenie jednotlivých skúšaní upraví celkový pomer pravdepodobnosti (OR) rôznym smerom, je potvrdené, že je opodstatnené vykonať súbor analýz citlivosti na vyhodnotenie komplexnosti výsledkov. Rozdiely sa nepovažujú za dostatočne presvedčujúce na to, aby ovplyvnili predchádzajúci záver výboru CHMP vzhľadom na zvýšené riziko rakoviny v prípade liekov obsahujúcich kalcitonín.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh spochybňuje výsledky metaanalýzy z dôvodu použitia modelov s fixnými účinkami v prípade existujúcej heterogenity. Výbor CHMP sa domnieva, že hoci tento argument môže byť opodstatnený pre metaanalýzy vykonané v štúdiách s perorálnymi

formami, nemožno ho podporiť v prípade analýz v skúšaní s intranazálnymi formami, kde nebola pozorovaná žiadna zjavná heterogenita. Bez ohľadu na diskusiu o tom, či bola v niektorých prípadoch dosiahnutá štatistická významnosť alebo nie, existuje okrem toho zjavný, konzistentný a jasný trend zvýšeného rizika rakoviny. V týchto podmienkach štatistickú významnosť nahrádza klinický význam.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež zdôraznil, že bol použitý bodový odhad pomeru OR, v prípade ktorého je pravdepodobnejšie, že poskytne významný výsledok, ako v prípade RR. Výbor CHMP sa však domnieva, že bez ohľadu na to, či sa použije pomer OR alebo RR, je náznak zrejмый, čo možno dokonca čiastočne vyhodnotiť aj samotným posúdením približných pomerov. Výbor CHMP uznal konzistentnosť daných súhrnných štatistických výsledkov, no vplyv na celkovú interpretáciu sa musí vnímať ako hraničný alebo neexistujúci.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež hovorí o nedostatočnej kauzalite na základe Bradford Hillových kritérií, ktoré boli zohľadnené a hodnotené. Žiaden z predložených argumentov však nevyvrátil záver odvodený z výsledkov štúdií intranazálnych (a perorálnych) foriem, čo naznačuje, že existuje zvýšené riziko rakoviny súvisiacej s používaním kalcitonínu.

Dohľad nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh upozornil na nízky počet spontánnych prípadov rakoviny hlásených v prípade kalcitonínu po uvedení na trh. Výbor CHMP upozornil, že nízky počet hlásených prípadov nie je neočakávaný v tejto konkrétnej situácii, kde posudzovaná udalosť (t. j. malígne ochorenia) nie je zriedkavá u cieľovej populácie, ktorá inak dostáva množstvo súčasne podávaných liekov, kde sa riziko zvyšuje s časom, v dôsledku čoho je veľmi nepravdepodobné, aby sa lekárom podarilo stanoviť možný vzťah. Ďalším faktorom, ktorý môže vysvetliť nízky počet hlásených prípadov, je skutočnosť, že kalcitonín je povolený už takmer 40 rokov. Nízky počet prípadov rakoviny u pacientov liečených kalcitonínom, ktoré sa nachádzajú v globálnych databázach bezpečnosti, nemôže viesť k žiadnym záverom, najmä nie v prípade ich porovnania s údajmi pochádzajúcimi z klinických skúšaní.

- Celkové posúdenie prínosu a rizika

Ako už bolo uvedené, potvrdilo sa, že štúdia PROOF preukázala miernu účinnosť kalcitonínu na zníženia rizika zlomenín stavcov. Nový dôkaz súvisiaci s rizikom rakoviny však ovplyvňuje bezpečnostný profil liekov obsahujúcich kalcitonín.

Na základe metaanalýzy štúdií intranazálnych foriem kalcitonínu poukazujú údaje na zvýšené riziko rakoviny u pacientov liečených intranazálnou formou kalcitonínu v porovnaní s placebom. V súlade s očakávaniami je riziko rakoviny vyššie pri vylúčení štyroch štúdií, ktoré neobsahovali žiadne udalosti. Tieto údaje tiež podporili metaanalýzy 3 štúdií (C2301, C2302 a A2303) vykonávaných s perorálnymi formami.

Po uznaní možných nedostatkov klinických skúšaní zaradených do analýz je potrebné pozorované zvýšené riziko rakoviny porovnať s miernym prínosom kalcitonínu.

Celkový záver z procesu opakovaného preskúmania

Preskúmanie bolo zamerané na pomer prínosu a rizika intranazálnej formy liekov obsahujúcich kalcitonín v prípade indikácie „liečba osteoporózy, aby sa znížilo riziko zlomenín stavcov“.

Na základe celkového množstva dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti intranazálnych liekov obsahujúcich kalcitonín a vzhľadom na stanovisko zo stretnutia odborníkov ad-hoc výbor CHMP potvrdil svoj počiatočný záver, že obmedzenú účinnosť v tejto indikácii je potrebné porovnať s dôkazom z klinických skúšaní o zvýšenom riziku rakoviny pri dlhodobom používaní kalcitonínu.

Vzhľadom na obmedzené dôkazy o účinnosti, riziko rakoviny súvisiace s používaním kalcitonínu a dlhodobú liečbu potrebnú v prípade tejto indikácie sa pomer prínosu a rizika v prípade intranazálnej formy kalcitonínu určenej na liečbu osteoporózy, aby sa znížilo riziko zlomenín stavcov, ktorá je jedinou indikáciou pre túto liekovú formu, považuje za záporný.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intranazálnej formy obsahujúcej kalcitonín indikovanej na liečbu osteoporózy za normálnych podmienok používania nie je priaznivý, a odporučil pozastaviť príslušné povolenia na uvedenie na trh.

Na zrušenie pozastavenia má držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predložiť nové údaje z randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré by komplexne preukázali prevahu prínosov liekov obsahujúcich kalcitonín nad rizikami u pacientov s osteoporózou vzhľadom na zvýšené riziko rakoviny a mortality v dôsledku rakoviny spojených s dlhodobým používaním kalcitonínu.

Odôvodnenie zmeny podmienok povolenia na uvedenie na trh pre injekčné formy liekov obsahujúcich kalcitonín

Keďže

- výbor zvážil postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce kalcitonín,
- výbor zvážil všetky dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich kalcitonín a najmä nové údaje súvisiace s rizikom rakoviny,
- výbor sa domnieva, že údaje z klinických štúdií poskytli dôkaz o zvýšenom riziku rakoviny v prípade dlhodobého používania kalcitonínu.
- výbor preto zvážil pomer prínosu a rizika injekčných foriem liekov obsahujúcich kalcitonín za normálnych podmienok používania v každej z povolených indikácií a dospel k záveru, že:
 - o pomer prínosu a rizika pri liečbe Pagetovej choroby zostáva kladný pod podmienkou, že trvanie používania bude obmedzené na 3 mesiace a len na pacientov, ktorí neodpovedajú na alternatívne liečby alebo pre ktorých nie sú takéto liečby vhodné (napríklad pre pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek). Za mimoriadnych okolností možno trvanie liečby predĺžiť na maximálne 6 mesiacov a zvážiť pravidelnú opakovanú liečbu.
 - o pomer prínosu a rizika pri prevencii akútneho úbytku kostnej hmoty z dôvodu náhlej imobilizácie napríklad u pacientov s nedávnymi osteoporotickými zlomeninami zostáva kladný pod podmienkou, že trvanie používania sa obmedzí na 2 týždne, pričom v žiadnom prípade nesmie presiahnuť 4 týždne,
 - o pomer prínosu a rizika pri liečbe hyperkalciémie pri malígnom ochorení zostáva kladný pod podmienkou, že trvanie liečby bude obmedzené na najkratší možný čas pri použití minimálnej účinnej dávky,
- výbor usúdil, že s cieľom zachovať kladný pomer prínosu a rizika v prípade uvedených indikácií je potrebné v informáciách o lieku vykonať ďalšie zmeny (v časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a časti 4.8 Nežiaduce účinky) v súvislosti s rizikom rakoviny,

výbor preto odporučil zmenu povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kalcitonín (injekčné formy) v súlade so zmenami informácií o lieku uvedenými v prílohe III stanoviska výboru CHMP.

Odôvodnenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh pre intranazálne formy liekov obsahujúcich kalcitonín

Kedže

- výbor zvážil postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce kalcitonín,
- výbor zvážil všetky dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich kalcitonín a najmä nové údaje súvisiace s rizikom rakoviny,
- výbor sa domnieva, že údaje z klinických štúdií poskytli dôkaz o zvýšenom riziku rakoviny v prípade dlhodobého používania kalcitonínu.
- vzhľadom na predchádzajúce preskúmanie a nedostatok nových údajov o účinnosti výbor usúdil, že intranazálna forma liekov obsahujúcich kalcitonín môže byť účinná pri liečbe diagnostikovanej postmenopauzálnnej osteoporózy s cieľom znížiť riziko zlomenín stavcov. V prípade tejto indikácie sú však k dispozícii stále len obmedzené dôkazy o účinnosti intranazálnych liekov obsahujúcich kalcitonín.
- výbor tiež zbral do úvahy skutočnosť, že u pacientov s osteoporózou by sa intranazálna forma kalcitonínu mala podávať dlhodobo,
- vzhľadom na nové obavy týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s rizikom rakoviny pri dlhodobom používaní a obmedzenej účinnosti kalcitonínu pri liečbe osteoporózy sa výbor domnieva, že v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES pomer prínosu a rizika intranazálnej formy liekov obsahujúcich kalcitonín za normálnych podmienok používania nie je kladný,

výbor preto odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie intranazálnych foriem kalcitonínu na trh .

Podmienky zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV k stanovisku.