

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za

spremembo pogojev dovoljenj za promet s formulacijami kalcitonina za
injiciranje

in

začasni umik dovoljenj za promet z intranazalnimi formulacijami
kalcitonina

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo kalcitonin (glejte Prilogo I)

Kalcitonin je hipokalcemična snov, ki jo izloča ščitnica. Njegove hipokalcemične lastnosti so predvsem posledica zaviranja kostne resorpcije, ki jo povzročajo osteoklasti.

Parenteralne formulacije kalcitonina so bile v Evropi prvič odobrene leta 1973. Od leta 1987 je kalcitonin na voljo v obliki intranazalne formulacije. Kalcitonin je trenutno odobren v večini evropskih držav članic.

Kalcitonin za injiciranje je na voljo kot raztopina za injiciranje ali infundiranje v odmerkih 50, 100 ali 200 mednarodnih enot (i.e.)/ml. Ena i.e. ustreza približno 0,2 µg sintetičnega lososovega kalcitonina. Zdravilo se lahko uporablja intramuskularno, subkutano ali intravensko. Intranazalna formulacija je na voljo v odmerku 100 ali 200 mednarodnih enot (i.e.)/ml.

Pozneje so razvili novo peroralno formulacijo kalcitonina, ki vsebuje peptidni hormon in 5-CNAC (8-(N-2-hidroksi-5-kloro-benzoil)-amino-kaprilna kislina), ki je na novo razviti ojačevalec gastrointestinalne absorpcije peptidov. Ta nova peroralna formulacija ni bila predložena v odobritev v nobeni od držav članic EU.

Pred tem so se pojavili pomisleki glede učinkovitosti nekaterih indikacij, zaradi česar je bil leta 2000 sprožen napotitveni postopek v skladu z 12. členom Direktive 75/319/ES (kar ustreza 31. členu Direktive 2001/83/ES). Po pregledu razpoložljivih podatkov je 21. novembra 2002 odbor CHMP (predhodno CPMP) sprejel sklep o pozitivnem razmerju med tveganji in koristmi kalcitonina za injiciranje pri naslednjih indikacijah:

- preprečevanje akutne izgube kostnine zaradi nenadne imobilizacije, kot denimo pri bolnikih z nedavnimi osteoporotičnimi zlomi;
- Pagetova bolezen;
- hiperkalcemija pri malignih boleznih.

Pri intranazalnem kalcitoninu je bilo razmerje med tveganji in koristmi pozitivno samo pri:

- zdravljenju potrjene postmenopavzalne osteoporoze za zmanjšanje tveganja vertebralnih zlomov. Zmanjšanja kolčnih zlomov niso pokazali.

Komisija je odločbo za ta prejšnji napotitveni postopek izdala 12. junija 2003.

V različnih obdobjih so bili izpostavljeni in obravnavani pomisleki glede povezave med kalcitoninom in rakom prostate. Vendar pa takratni pregled razpoložljivih podatkov, ki so ga opravili nacionalni pristojni organi, ni pokazal vzročne povezave. Skrbno spremljanje te težave se je zato nadaljevalo.

Novembra 2010 so med dvema kliničnima preskušanjema peroralne formulacije kalcitonina opazili preliminarne varnostne ugotovitve, povezane z rakom prostate. Na podlagi teh novih varnostnih informacij je Združeno kraljestvo zaprosilo za mnenje odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES o tem, ali naj se dovoljenje za promet z zdravili, ki vsebujejo kalcitonin, ohrani, spremeni, začasno umakne ali ukine.

Odbor CHMP je pregledal trenutno razpoložljive kratko- in dolgoročne dokaze o učinkovitosti kalcitonina pri odobrenih indikacijah (skladno z odločbo Komisije z dne 12. junija 2003) ter podatke o tveganju za razvoj raka ob uporabi kalcitonina iz predkliničnih študij, kliničnih preskušanj, spontanah poročilih iz obdobja trženja, farmakoepidemioloških študij in objavljene

literature. Odbor CHMP je upošteval tudi podatke, ki so jih med napotitvenim postopkom predložile tretje strani.

- **Učinkovitost**

V trenutnem postopku so pregledali indikacije, trenutno odobrene glede na izid prejšnjega napotitvenega postopka, ki je bil opravljen leta 2003.

Poleg objavljene literature, povezane z uporabo kalcitonina za injiciranje pri zdravljenju hiperkalcemije pri malignih boleznih, to indikacijo nadalje podpira uveljavljena uporaba kalcitonina v klinični praksi.

Pri uporabi kalcitonina za injiciranje za preprečevanje akutne izgube kostnine dokazi o učinkovitosti temeljijo na objavljeni literaturi. Odbor CHMP je sprejel nekatere dokaze o učinkovitosti pri tej indikaciji, ki izhajajo predvsem iz študije, ki so jo opravili Tsakalakos in sodelavci.

Pri Pagetovi bolezni dokazi o učinkovitosti temeljijo na objavljeni literaturi iz številnih majhnih študij, v katerih je zdravljenje večinoma trajalo od 3 do 18 mesecev. Na podlagi teh podatkov je odbor CHMP potrdil koristi kalcitonina za injiciranje pri kratkotrajnem zdravljenju Pagetove bolezni.

Indikacijo za preprečevanje zlomov pri osteoporozi podpirajo rezultati razumno velike, s placebom nadzorovane, dvojno slepe študije, imenovane PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures – Preprečevanje ponovitve osteoporotičnih zlomov). Ta ključna študija je pokazala, da je bil samo eden od proučevanih odmerkov (200 i.e. kalcitonina/dan) povezan s statistično pomembnim učinkom, čeprav pri tem odmerku statistična pomembnost, po analiziranju bolnikov z vsaj dvema novima vertebralnima zlomoma, ni bila dosežena. Poleg odsotnosti odziva na odmere so bili rezultati te študije nadalje omejeni zaradi pomembnih metodoloških omejitev (pomanjkanje prilagajanja pri več preiskavah in zelo velik delež bolnikov, ki so prekinili sodelovanje v študiji). Tudi če se te omejitve spregledajo, se zdi, da je splošna klinična korist kalcitonina pri osteoporozi zelo skromna, saj je bilo absolutno zmanjšanje približno 6-odstotno pri bolnikih z ≥ 1 novim vertebralnim zlomom in 1,7-odstotno pri bolnikih z ≥ 2 novima vertebralnima zlomoma v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

- **Varnost**

Med tem postopkom je odbor CHMP pregledal razpoložljive dokaze o tveganju raka ob uporabi kalcitonina.

Rezultati največjega preskušanja z intranazalnim kalcitoninom, študije CT320 (imenovane tudi študija PROOF), so dali nekaj dokazov o povečanem tveganju raka v skupini s kalcitoninom v primerjavi s placebom, čeprav poročani rezultati niso dosegli statistične pomembnosti (relativno tveganje, 95-odstotni IZ: 1,47 (0,91–2,36)).

Nadaljnje dokaze o morebitni povezavi med kalcitoninom in tveganjem raka je predložila meta analiza 17 randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih študij z intranazalnim kalcitoninom, ki jih je opravil eden od imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom. Razmerje verjetnosti (Odds Ratio, OR) za incidenco raka v teh preskušanjih pri bolnikih, ki so jih zdravili s kalcitoninom, je bilo 1,61 (1,11–2,34). Če se vključijo preskušanja, v katerih niso poročali o nobenih primerih malignih obolenj, je ocenjeno razmerje vrednosti 2,12. Povečanje absolutnega tveganja raka pri bolnikih, ki so se zdravili s kalcitoninom, v primerjavi s placebom je bilo v preskušanjih intranazalne

formulacije 2,36-odstotno. Maligni obolenji, o katerih so najpogosteje poročali v teh preskušanjih, sta bila bazalnocelični karcinom in rak dojke.

Poleg tega je analiza umrljivosti pokazala, da so med temi preskušanci zaradi raka umrli samo bolniki, ki so se zdravili s kalcitoninom, kar kaže, da kalcitonin pospeši rast tumorjev.

Nadaljnji dokazi pozitivne povezanosti kalcitonina in raka izhajajo iz analize nedavno izvedenih preskušanj z novo peroralno formulacijo kalcitonina. Dve od teh sta bili študiji osteoartritisa (C2301 in C2302), v katerih so bolniki prejeli 0,8 mg dvakrat na dan. Tretja je bila študija A2303 III. faze z novo peroralno formulacijo kalcitonina, ki je bila opravljena pri postmenopavzalnih ženskah z osteoporozo.

V prvem od teh preskušanj (študiji C2301) so pri bolnikih, ki so se zdravili s kalcitoninom, v primerjavi s placebom poročali o statistično pomembno povečanem tveganju raka (razmerje incidence 4,13 (1,67–10,19)). Maligno obolenje, o katerem so v tej študiji poročali najpogosteje, je bil rak prostate. Zaradi tega so pri vseh moških udeležencih dveh preskušanj osteoartritisa uvedli intenzivni *post-hoc* presejalni program za rak prostate. Povečano tveganje raka pri uporabi kalcitonina v drugih dveh preskušanjih nove peroralne formulacije ni bilo statistično pomembno; razmerje incidence v študiji C2302 je bilo 1,61 (0,81–3,16) in v študiji A2303 1,10 (0,82–1,48). Morebitna razlaga za ta odstopanja pri rezultatih lahko vključuje manjši odmerek v preskušanju osteoporoze in prezgodnjo prekinitve sodelovanja moških ter intenzivni presejalni program za rak prostate v drugem preskušanju osteoartritisa, s katerim so odkrili dodatne primere in kar je lahko prikrilo morebitno neravnovesje pri primerih raka v različnih skupinah v teh preskušanjih. Vendar pa je bila incidenca malignih obolenj v vseh preskušanjih večja pri bolnikih, ki so se zdravili s kalcitoninom, kot pri placebu. Poleg tega je meta analiza preskušanj z novo formulacijo pokazala statistično pomembno povečanje razmerja incidence pri bolnikih, ki so se zdravili s kalcitoninom, 1,33 (1,035–1,72), kar je bilo podobno povečanju, ki so ga opazili v preskušanjih intranazalne formulacije. Pomembna ugotovitev je bila, da je bila umrljivost zaradi raka v teh preskušanjih ponovno precej večja pri bolnikih, ki so jih zdravili s kalcitoninom, kot pri placebu; 7 primerov (37,5 %) v primerjavi z 2 primeroma (10,5 %).

Glede raka prostate so podatki o ravneh za prostato specifičnega antigena (PSA) pri vseh moških bolnikih v prvih dveh študijah osteoartritisa C2301 in C2302 pokazali, da kalcitonin ne vpliva na ravni PSA. Vendar ima sama analiza PSA omejeno vrednost, saj je znano, da lahko na ravni PSA vplivajo tudi drugi dejavniki, ne samo rak prostate, in da z njo ni mogoče razložiti večje incidence raka prostate pri bolnikih, ki so se zdravili s kalcitoninom. Številne objavljene študije, ki so uporabljale rakave celične linije in živalske modele, so prav tako omenile vlogo kalcitonina pri napredovanju raka prostate. Čeprav menijo, da so te študije kot posamezne študije nezadostne za potrditev vzročne povezave zaradi nekaterih pomembnih omejitev in pomanjkanja trdnih dokazov o tveganju pri človeku, pa predstavljajo novo pomembnost z vidika novejših podatkov iz kliničnih preskušanj kalcitonina.

Prav tako so analizirali podatke iz farmakovigilančne zbirke podatkov družbe Sanofi-Aventis in globalne varnostne zbirke podatkov družbe Novartis, da bi odkrili vse primere skladno z organskim sistemom za benigne, maligne in nerazvrščene neoplazme. Ker je večina primerov dokumentirana zelo razpršeno, ugotavljanje vzročnosti za neželeni dogodek, kot je rak, samo na podlagi spontanih poročil ni mogoče.

Skladnost rezultatov v preskušanjih peroralne in intranazalne formulacije kaže, da so poročani dogodki vzročno povezani s kalcitoninom. Večina primerov raka, o katerih so poročali v preskušanjih kalcitonina, se je pojavila po 12 mesecih zdravljenja. Morebitna razlaga za relativno kratek čas do pojava je, da kalcitonin spodbuja napredovanje tumorjev in ne onkogeneze, kot je

bilo omenjeno tudi v objavljeni literaturi, ki obravnava vlogo kalcitonina pri raku prostate. Kljub verjetnosti, da je kalcitonin vključen v spodbujanje raka, točnega mehanizma, s katerim bi lahko razložili povečano pojavnost malignih obolenj pri bolnikih, ki so se zdravili s kalcitoninom, ni mogoče popolnoma obrazložiti.

Vedno manjša uporaba kalcitonina v zadnjih letih kaže, da obstaja omejen obseg za nadaljnje proučevanje povezave z uporabo epidemioloških študij, ki bi jih bilo v kakršnem koli primeru težko izvajati in zadostno nadzorovati za vse morebitne spremljajoče dejavnike za raka.

Na splošno se zdi, da so dokazi iz preskušanj intranazalnega in peroralnega kalcitonina, da je kalcitonin povezan s povečanim tveganjem raka, zadostni in skladni. To je verjetno zaradi pospeševanja rasti tumorjev, kar omenja tudi objavljena literatura.

Splošni zaključek

- Zdravljenje osteoporoze za zmanjšanje tveganja vertebralnih zlomov (intranazalna formulacija)

Omejene podatke o učinkovitosti pri tej indikaciji je treba pretehtati glede na povečano tveganje raka, kot je pokazala analiza preskušanj kalcitonina. Skladnost dokazov pri vseh podatkih kliničnih preskušanj je trden dokaz za vzročno povezavo. Kljub temu obstaja nekaj negotovosti glede resnične razsežnosti tega tveganja, za katero se zdi, da je različno med različnimi preskušanji, saj je relativno tveganje v primerjavi s placebom dosledno večje pri bolnikih, ki se zdravijo s kalcitoninom.

Glede na omejene dokaze o učinkovitosti, tveganje raka, povezano z uporabo kalcitonina, in dolgotrajno trajanje zdravljenja, potrebno za to indikacijo, je razmerje med tveganji in koristmi za intranazalno formulacijo kalcitonina za zdravljenje osteoporoze za zmanjšanje tveganja vertebralnih zlomov, ki je edina indikacija za to farmacevtsko obliko, negativno.

- Zdravljenje Pagetove bolezni (formulacija za injiciranje)

Kot že omenjeno, je učinkovitost kalcitonina pri zdravljenju Pagetove bolezni omejena ter je delno validirana z njegovo dobro znano uporabo in farmakološko verodostojnostjo.

Glede varnostnih težav je odbor CHMP menil, da je nujno omejiti ciljno populacijo za to indikacijo. Glede razpoložljivosti drugih oblik zdravljenja pri tej indikaciji se je odbor CHMP strinjal, da je treba uporabo kalcitonina pri Pagetovi bolezni omejiti na 3 mesece, in to samo pri bolnikih, ki se ne odzivajo na druge oblike zdravljenja ali pri katerih take oblike zdravljenja niso primerne, na primer pri bolnikih z ledvično okvaro. Odbor CHMP se je strinjal, da se lahko v izjemnih okoliščinah, na primer pri bolnikih z neizogibnim patološkim zlomom, trajanje zdravljenja podaljša na priporočenih največ 6 mesecev. Prav tako se je strinjal, da se lahko pri takih bolnikih razmisli o občasnem ponovnem zdravljenju, pri čemer je treba upoštevati morebitne koristi ter povezavo raka in dolgotrajne uporabe kalcitonina.

- Preprečevanje akutne izgube kostnine zaradi nenadne imobilizacije, kot denimo pri bolnikih z nedavnimi osteoporotičnimi zlomi (formulacija za injiciranje)

Za to indikacijo so na voljo samo omejeni dokazi o učinkovitosti. Kljub temu se pričakuje, da bo kratkotrajni značaj predvidene uporabe kalcitonina pri teh bolnikih zmanjšal morebitno tveganje raka, zato je razmerje med tveganji in koristmi pozitivno, vendar se trajanje zdravljenja ne sme preseči. Priporočeno trajanje zdravljenja je 2 tedna in ne sme v nobenem primeru preseči 4 tednov.

- Zdravljenje hiperkalciemije pri malignem obolenju (formulacija za injiciranje)

Učinkovitost kalcitonina pri tej indikaciji je podprta z uveljavljeno uporabo kalcitonina v klinični praksi. Glede na značaj indikacije pri napredovalem raku se razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji še vedno šteje kot pozitivno.

Ukrepi za zmanjševanje tveganja

Da se vzdržuje pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri indikacijah formulacije za injiciranje pri zdravih, ki vsebujejo kalcitonin, odbor CHMP priporoča spremembe v informacijah o zdravilu, predvsem v povezavi s tveganjem raka.

Odbor CHMP prav tako spodbuja komunikacijo, tj. komunikacijo z zdravstvenimi delavci (Dear Healthcare Professional Communication, DHPC), da se sporočajo izidi predhodnega pregleda.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi pri formulacijah za injiciranje, ki vsebujejo kalcitonin, indiciranih za zdravljenje Pagetove bolezni, hiperkalcemije pri malignih obolenjih in za preprečevanje akutne kostne izgube zaradi nenadne imobilizacije, ostaja pozitivno pri normalnih pogojih uporabe ter če se upoštevajo omejitve pri indikaciji (pri Pagetovi bolezni), omejitev trajanja zdravljenja in opozorila, ki bodo dodana informacijam o zdravilu.

Odbor je prav tako sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi pri intranazalni formulaciji, ki vsebuje kalcitonin, indicirani za zdravljenje osteoporoze, ni več pozitivno pri normalnih pogojih uporabe ter priporoča začasen umik zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom.

Za preklic začasnega umika mora(jo) imetnik(i) predložiti nove randomizirane nadzorovane podatke, ki bodo stabilno pokazali, da so koristi zdravil, ki vsebujejo kalcitonin, večje od tveganj pri bolnikih z osteoporozo, pri čemer mora(jo) upoštevati povečano tveganje raka in umrljivost zaradi raka, povezana z dolgotrajno uporabo kalcitonina.

Postopek ponovne presoje

Po sprejemu mnenja in priporočil odbora CHMP na seji odbora CHMP julija 2012, je bila 8. avgusta 2012 sprejeta prošnja za ponovno presojo, ki jo je poslal eden izmed imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, Therapicon, ki je bil vključen v napotitveni postopek. Razlogi za ponovno presojo so bili sprejeti 22. septembra 2012. Ponovna presoja mnenja odbora CHMP je bila povezana z razmerjem med tveganji in koristmi intranazalne formulacije kalcitonina v *indikaciji „zdravljenje osteoporoze za zmanjšanje tveganja vertebralnih zlomov“*.

Točke znanstvenega nestrinjanja, ki so bile predstavljene v podrobnih razlogih imetnika dovoljenja za promet, so vključevale vidike učinkovitosti, vidike varnosti glede tveganja raka (neklinična vprašanja, farmakovigilanca vprašanja, statistična vprašanja) in celotno oceno koristi in tveganj. Zaključki odbora CHMP v odziv na te točke, ki jih je izpostavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so podane spodaj.

Odbor CHMP se je 6. novembra 2012 posvetoval tudi s skupino strokovnjakov, da je pridobil njihov pogled na izpostavljena vprašanja.

- Vidiki učinkovitosti

Odbor CHMP soglaša, da študija PROOF predstavlja podporo učinkovitosti glede stopenj vertebralnih zlomov v skupini z odmerkom 200 i.e., kar ustreza vrednosti $p = 0,032$ in brez statistično pomembnih sprememb v skupinah z nižjim (100 i.e.) in višjim (400 i.e.) odmerkom. Kot

pa je že prej zaključil odbor CHMP, obstajajo zadržki v zvezi s pomanjkanjem učinkovanja odmerka v tej študiji kot tudi v zvezi z drugimi metodološkimi omejitvami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da izboljšanje mineralne kostne gostote podcenjuje učinkovitost glede zlomov. Odbor CHMP je presodil, da se mineralna kostna gostota še vedno upošteva kot pomemben nadomestni označevalec, ki je dokazal zmerno, vendar statistično pomembno povečanje v primerjavi s placebom.

- Vidiki varnosti

Imetnik dovoljenja za promet je obravnaval številna neklinična, farmakovigilanca in statistična vprašanja v zvezi z oceno odbora CHMP glede ocene tveganja raka ob uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcitonin.

Neklinična vprašanja

Odbor CHMP je mnenja, da ni mogoče doseči zaključka v zvezi s povezavo med kalcitoninom in napredovanjem raka iz rezultatov objavljenih nekliničnih študij in vitro. Podatki nakazujejo, da obstaja povezava z rakom prostate, vendar rezultatov ni mogoče posplošiti.

Najpomembnejše neklinične študije so ocene kronične karcinogenosti pri podganah in miših, ki pa niso dokončne kar zadeva karcinogeni potencial kalcitonina.

Statistična vprašanja (metaanaliza)

Imetnik dovoljenja za promet je izpostavil tudi nekatere točke v zvezi z metodološkimi pomanjkljivostmi metaanalize 17 študij intranazalnega kalcitonina in poskrbel za ponovno analizo podatkov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da študije, ki so bile vključene v metaanalizo, niso imele opredeljene izjave PICO (populacija, intervencija, primerjava in izid). Odbor CHMP je navedel, da bodo vse metaanalize, ki jih sproži varnostni signal vedno po definiciji opravljene post-hoc, pri čemer je cilj takšne analize kvantitativna izločitev morebitne škode za bolnike. Zato je odbor CHMP presodil, da je uporabljena metodologija zadostna.

Imetnik dovoljenja za promet dvomi tudi v veljavnost dokazov razpoložljivih kliničnih preskušanj, ki so podkrepili učinkovitost izdelka, pri čemer oporeka, da dokazi niso veljavni za varnost zaradi motečih dejavnikov. Čeprav je ta argument morda upravičen za opazovalne študije, je odbor CHMP mnenja, da bi možna pristranost v randomiziranih kliničnih preskušanjih malo verjetno lahko privilegirala enega od krakov zdravljenja, saj postopek randomizacije omogoča zadovoljivo uravnotežene skupine. Ob tem je odbor CHMP zaključil, da dokaz za povečano tveganje raka med izpostavljenimi osebami obstaja z določeno mero doslednosti – še posebej med večjimi študijami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je izključitev štirih študij iz metaanalize, v kateri niso ugotovili primerov raka, neutemeljena. Medtem ko odbor CHMP priznava, da vključitev ali izključitev posameznih preskušanj prilagodi splošno razmerje verjetnosti (OR) v različni smeri, je sprejeto, da je smotrno opraviti seznam analiz občutljivosti za ocenitev stabilnosti rezultatov. Razlike se ne upoštevajo kot dovolj prepričljive, da bi spremenile predhodni sklep odbora CHMP glede povečanega tveganja raka ob jemanju zdravil, ki vsebujejo kalcitonin.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dvomi v rezultate metaanalize zaradi uporabe modelov s fiksnimi učinki v prisotnosti heterogenosti. Odbor CHMP upošteva, da čeprav je ta argument lahko upravičen za metaanalize, opravljene na študijah s peroralnimi formulacijami, ga ni mogoče podpreti v analizi z intranazalnimi preskušnji, kjer ni jasno ugotovljene heterogenosti. Poleg tega mimo vseh razprav o tem, ali je v nekaterih primerih dosežena statistična pomembnost ali ne, obstaja očiten, konsistenten in jasen trend povečanega tveganja raka. V teh okoliščinah statistično pomembnost nadomesti klinična pomembnost.

Prav tako je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opozoril, da je uporabljena točkovna ocena razmerja verjetnosti, ki bolj verjetno poda pomemben rezultat od ustrezne RR. Kljub temu je bil odbor CHMP mnenja, da je, ne glede na to, ali je uporabljeno OR ali RR, signal očiten, kar je mogoče celo delno oceniti s pregledom splošnih stopenj. Odbor CHMP priznava neskladnost podanih statistik povzetka, vendar pa je treba vpliv na splošno interpretacijo upoštevati kot marginalen ali neobstoječ.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravlja tudi o pomanjkanju vzročnosti na podlagi kriterijev Bradford-Hill, ki so bili upoštevani in ocenjeni. Nobeden od predstavljenih argumentov pa ni zavrnil sklepa, izpeljanega iz rezultatov intranazalnih (in peroralnih) študij, kar nakazuje na obstoj povečanega tveganja raka, povezanega z uporabo kalcitonina.

Farmakovigilanca

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal o nizkem številu spontanih primerov raka o katerih so poročali v zvezi s kalcitoninom po dajanju zdravila na trg. Odbor CHMP je upošteval, da nizke stopnje poročanja v tej določeni situaciji niso pričakovane, saj dogodek, ki ga pregledujejo (tj. maligne bolezni) ni redek v ciljni populaciji, ki sicer prejema številna sočasna zdravila, pri katerih se tveganje povečuje s časom, zato je zelo malo verjetno, da bi zdravniki vzpostavili možno razmerje. Drug dejavnik, ki bi lahko razložil nizko stopnjo poročanja, pa je dejstvo, da je kalcitonin odobren že skoraj 40 let. Zato skromno število primerov raka pri bolnikih, ki so ali ki so bili zdravljeni s kalcitoninom, ki jih je najti v svetovnih bazah podatkov o varnosti, ne more voditi v zaključke, še posebej kadar so uravnoteženi s podatki iz kliničnih preizkušanj.

- Splošna ocena tveganj in koristi

Kot že omenjeno, je sklenjeno, da študija PROOF prikazuje zmerno učinkovitost kalcitonina pri zmanjšanju tveganja za vertebralne zlome. Vendar pa novi dokazi, povezani s tveganjem raka, vplivajo na varnostni profil zdravil, ki vsebujejo kalcitonin.

Podatki metaanalize študij intranazalnega kalcitonina kažejo na povečano tveganje raka pri bolnikih, zdravljenih z intranazalnim kalcitoninom, v primerjavi s placebom. Po pričakovanjih se tveganje raka poveča, če izključimo štiri študije brez dogodkov. Te podatke podpira tudi metaanaliza 3 študij (C2301, C2302 in A2303), ki so bile opravljene s peroralnimi formulacijami.

Ob prepoznavi potencialnih omejitev kliničnih preskušanj, vključenih v analizo, je treba ugotovljeno povečano tveganje raka uravnotežiti glede na zmerno korist kalcitonina.

Splošni zaključek postopka ponovne presoje

Obseg ponovne presoje je bilo razmerje med tveganji in koristmi intranazalne formulacije zdravil, ki vsebujejo kalcitonin v indikaciji „zdravljenje osteoporoze za zmanjšanje tveganja vertebralnih zlomov“.

Na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo glede varnosti in učinkovitosti intranazalnih zdravil, ki vsebujejo kalcitonin in ob upoštevanju mnenja ad-hoc sestanka strokovnjakov, je odbor CHMP potrdil svoj začetni sklep, da je treba omejeno učinkovitost za to indikacijo uravnovesiti z dokazi kliničnih preskušanj za povečano tveganje raka ob dolgoročni uporabi kalcitonina.

Ob upoštevanju omejenih dokazov o učinkovitosti, tveganja raka ob uporabi kalcitonina in dolgoročnosti zdravljenja, ki je potrebno za to indikacijo, je razmerje med tveganji in koristmi za intranazalno formulacijo kalcitonina za zdravljenje osteoporoze za zmanjšanje tveganja vertebralnih zlomov, ki je edina indikacija za to farmacevtsko obliko, upoštevano kot negativno.

Odbor je zato sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi pri intranazalnih formulacijah zdravil, ki vsebujejo kalcitonin in so indicirana za zdravljenje osteoporoze, v običajnih pogojih uporabe ni več pozitivno in priporoča začasni umik ustreznih dovoljenj za promet.

Za preklic začasnega umika dovoljenj mora(jo) imetnik(i) dovoljenj za promet z zdravilom predložiti nove randomizirane kontrolirane podatke, ki bodo lahko zanesljivo dokazali, da koristi zdravil, ki vsebujejo kalcitonin, odtehtajo z njimi povezana tveganja pri bolnikih z osteoporozo, ob upoštevanju povečanega tveganja raka in smrti zaradi raka, povezanih z dolgoročno uporabo kalcitonina.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili za injiciranje, ki vsebujejo kalcitonin

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je pregledal napotitveni postopek, opravljen v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES, za zdravila, ki vsebujejo kalcitonin;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil, ki vsebujejo kalcitonin, predvsem nove podatke, povezane s tveganjem raka;
- odbor meni, da podatki iz kliničnih študij omogočajo dokaze za povečano tveganje raka ob dolgotrajni uporabi kalcitonina.
- odbor je zato pretehtal razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih za injiciranje, ki vsebujejo kalcitonin, pri normalnih pogojih uporabe za posamezne odobrene indikacije ter sklenil, da:
 - o razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju Pagetove bolezni ostaja pozitivno, če se trajanje omeji na 3 mesece in samo na bolnike, ki se ne odzivajo na druge oblike zdravljenja ali za katere take oblike zdravljenja niso primerne, na primer bolniki s hudo ledvično okvaro. Trajanje zdravljenja se lahko podaljša na največ 6 mesecev v izjemnih okoliščinah, lahko pa se razmisli tudi o občasnem ponovnem zdravljenju;
 - o razmerje med tveganji in koristmi pri preprečevanju akutne kostne izgube zaradi nenadne imobilizacije, kot na primer pri bolnikih z nedavnimi osteoporotičnimi zlomi, ostaja pozitivno, če je trajanje uporabe omejeno na 2 tedna in ne sme v nobenem primeru preseči 4 tednov;
 - o razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju hiperkalcemije pri malignem obolenju ostaja pozitivno, če je trajanje zdravljenja omejeno na najkrajše možno obdobje in se uporabi najmanjši še učinkoviti odmerek;
- odbor meni, da je treba za vzdrževanje pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi za zgoraj navedene indikacije dodati spremembe v informacije o zdravilu (v poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe, poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za uporabo in poglavje 4.8 Neželeni učinki), povezane s tveganjem raka;

zato je odbor priporočil spremembo dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kalcitonin (formulacijami za injiciranje), skladno s spremembami informacij o zdravilu, kot je določeno v Prilogi III mnenja odbora CHMP.

Podlaga za začasen umik dovoljenja za promet z intranazalnimi zdravili, ki vsebujejo kalcitonin

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je pregledal napotitveni postopek, opravljen v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES, za zdravila, ki vsebujejo kalcitonin;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil, ki vsebujejo kalcitonin, predvsem nove podatke, povezane s tveganjem raka;
- odbor meni, da podatki iz kliničnih študij omogočajo dokaze za povečano tveganje raka ob dolgotrajni uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcitonin.
- glede na prejšnji pregled in odsotnost novih podatkov o učinkovitosti odbor meni, da so lahko intranazalna zdravila, ki vsebujejo kalcitonin, učinkovita za zdravljenje potrjene postmenopavzalne osteoporoze zaradi zmanjševanja tveganja vertebralnih zlomov. Vendar dokazi o učinkovitosti intranazalnih zdravil, ki vsebujejo kalcitonin pri tej indikaciji ostajajo omejeni;
- odbor je prav tako upošteval, da je treba pri bolnikih z osteoporozo zdravljenje z intranazalnim kalcitoninom uporabljati dolgotrajno;
- odbor glede na nove varnostne težave, povezane s tveganjem raka pri dolgotrajni uporabi, in omejeno učinkovitost kalcitonina pri zdravljenju osteoporoze skladno s 116. členom Direktive 2001/83/ES meni, da razmerje med tveganji in koristmi pri intranazalnih formulacijah zdravil, ki vsebujejo kalcitonin, v normalnih pogojih uporabe ni pozitivno;

je odbor priporočil začasen umik dovoljenj za promet z intranazalno formulacijo kalcitonina.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so navedeni v Prilogi IV mnenja.