

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till

**ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av de injicerbara
formuleringarna av kalcitonin**

och

**tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av de
intranasala formuleringarna av kalcitonin**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av kalcitonin-innehållande läkemedel (se bilaga I)

Kalcitonin är en hypokalcemisk förening som utsöndras från tyreoidea (sköldkörteln). Dess hypokalcemiska egenskaper förmedlas huvudsakligen genom hämning av osteoklast-medierad benresorption.

Parenterala formuleringar av kalcitonin licensierades först i Europa år 1973. Sedan 1987 har kalcitonin också funnits som en intranasal formulering. Kalcitonin är för närvarande godkänt i de flesta medlemsstater i EU.

Injicerbart kalcitonin finns som en injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska vid 50, 100 eller 200 internationella enheter (IE)/ml. En IE motsvarar cirka 0,2 µg syntetiskt lax-kalcitonin. Läkemedlet kan tillföras intramuskulärt, subkutant eller intravenöst. Den intranasala formuleringen finns vid 100 eller 200 internationella enheter (IE)/ml.

På senare tid har en ny peroral formulering utvecklats för kalcitonin som består av peptidhormonet och 5-CNAC (8-(N-2-hydroxi-5-kloro-bensoyl)-amino-kaprylsyra), som är en nyutvecklad förstärkare av gastrointestinalt peptidupptag. Denna nya perorala formulering har inte lämnats in för godkännande i något av EU-länderna.

Farhågor om effekten av vissa indikationer har tagits upp tidigare, vilket ledde till en hänskjutning enligt artikel 12 i direktiv 75/319/EG (motsvarande artikel 31 i direktiv 2001/83/EG) år 2000. Efter att ha granskat de tillgängliga uppgifterna antog CHMP (tidigare CPMP) ett yttrande den 21 november 2002 om ett gynnsamt nytta-riskförhållande för injicerbart kalcitonin vid följande indikationer:

- Förebyggande av akut benförlust till följd av plötslig immobilisering hos t.ex. patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer
- Pagets bensjukdom
- Elakartad hyperkalcemi

För intranasalt kalcitonin ansågs nytta-riskförhållandet vara gynnsamt endast vid:

- Behandling av fastställd postmenopausal osteoporos för att minska risken för ryggkotfrakturer. En minskning beträffande höftfrakturer har inte påvisats.

Ett beslut av kommissionen för detta tidigare hänskjutningsförfarande utfärdades den 12 juni 2003.

Farhågor om ett möjligt samband mellan kalcitonin och prostatacancer har tagits upp och beaktats vid olika tillfällen. Vid de behöriga nationella myndigheternas granskning av tillgängliga data vid denna tidpunkt framkom dock inget orsakssamband. Frågan övervakades emellertid noga.

I november 2010 observerades preliminära säkerhetsfynd i samband med prostatacancer under två kliniska prövningar för den nya perorala formuleringen av kalcitonin. Utifrån denna nya säkerhetsinformation begärde Storbritannien ett yttrande från kommittén för humanläkemedel, CHMP, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller kalcitonin bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

CHMP granskade de för närvarande tillgängliga kort- och långsiktiga bevisen för effekten av kalcitonin vid de godkända indikationerna (enligt kommissionens beslut av den 12 juni 2003) samt

informationen om risken för cancer med kalcitonin från prekliniska studier, kliniska prövningar, spontana rapporter efter godkännandet för försäljning, farmakoepidemiologiska studier och publicerad litteratur. CHMP beaktade även information som har lämnats in av tredje man under hänskjutningsförfarandet.

- **Effekt**

De för närvarande godkända indikationerna enligt resultatet av det tidigare hänskjutningsförfarandet, som avslutades 2003, granskades vid det aktuella förfarandet.

Utöver den publicerade litteraturen beträffande användningen av injicerbart kalcitonin för elakartad hyperkalcemi, stöds denna indikation även av dess etablerade kliniska användning.

Vad gäller användningen av injicerbart kalcitonin vid förebyggande av akut benförlust är bevisen för effekt baserade på den publicerade litteraturen. CHMP accepterade att vissa bevis för effekt tillhandahållits vid denna indikation, främst genom studien av Tsakalakos et al.

För Pagets bensjukdom är bevisen för effekt baserade på publicerad litteratur från ett antal mindre studier, där behandlingstiden i de flesta fall låg på mellan 3 och 18 månader. Utifrån dessa data bekräftade CHMP nyttan av injicerbart kalcitonin vid kortvarig behandling av Pagets bensjukdom.

Indikationen förebyggande av frakturer vid osteoporos stöds av resultaten från en placebokontrollerad dubbelblind studie av rimlig storlek, den s.k. PROOF-studien (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Denna pivotala studie visade att bara en av de undersökta doserna – 200 IE kalcitonin/dag var förknippad med en statistiskt signifikant effekt, även om statistisk signifikans för denna dos inte uppnåddes vid analys av patienter med minst två nya ryggkotfrakturer. Utöver bristen på doseffekt begränsas resultaten av denna studie ännu mer av de betydande metodologiska begränsningarna (bristande justering för flera olika tester och mycket hög procentandel patienter som avbröt studien). Också om dessa begränsningar förbises verkar den totala kliniska nyttan av kalcitonin vid osteoporos vara måttlig, med en absolut minskning på cirka 6 procent och 1,7 procent hos patienterna med ≥ 1 respektive ≥ 2 ny ryggkotfraktur jämfört med patienter som behandlades med placebo.

- **Säkerhet**

Under detta förfarande granskade CHMP de tillgängliga bevisen för risken för cancer vid användning av kalcitonin.

Resultaten från den största av de prövningar som utfördes med intranasalt kalcitonin, studien CT320 (också kallad PROOF-studien), ger vissa bevis för en ökad cancerrisk i kalcitonin-armen jämfört med placebo även om de rapporterade resultaten inte lyckades uppnå statistisk signifikans (relativ risk, 95 procent KI: 1,47 (0,91–2,36)).

Ytterligare bevis för ett möjligt samband mellan kalcitonin och risken för cancer tillhandahålls av en metaanalys av 17 randomiserade, kontrollerade, dubbelblindstudier med intranasalt kalcitonin som utfördes av en av innehavarna av godkännande för försäljning. Chansförhållandet för cancerincidensen vid dessa prövningar av patienter som behandlades med kalcitonin var 1,61 (1,11–2,34). Vid inkludering av prövningar utan rapporterade elakartade fall är det uppskattade chansförhållandet 2,12. Ökningen av absolut risk för cancer för patienter som behandlades med kalcitonin jämfört med placebo vid de intranasala prövningarna var 2,36 procent. De vanligast rapporterade maligniteterna vid dessa prövningar var basalscellskarcinom och bröstcancer.

Dessutom avslöjade dödlighetsanalysen att endast patienter som behandlats med kalcitonin dog av cancer under dessa prövningar, vilket tyder på att kalcitonin påskyndar tumörtillväxten.

Fler bevis för ett positivt samband mellan kalcitonin och cancer tillhandahölls av analysen av nyligen utförda prövningar med den nya perorala formuleringen av kalcitonin. Två av dessa var osteoartritstudier (C2301 och C2302), där patienterna fick 0,8 mg två gånger om dagen. Den tredje var studien A2303, en fas III-studie med den nya perorala formuleringen av kalcitonin, som utfördes hos postmenopausala kvinnor med osteoporos.

Vid den första av dessa prövningar (studien C2301) rapporterades en statistiskt signifikant förhöjd cancerrisk hos patienter som behandlats med kalcitonin jämfört med placebo (incidenskvot 4,13 (1,67–10,19)). Den vanligast rapporterade maligniteten under denna studie var prostatacancer. Detta ledde till att ett intensivt screeningprogram genomfördes i efterhand av prostatacancer för alla manliga deltagare vid de två osteoartritprövningarna. Den förhöjda cancerrisken med kalcitonin vid de två andra prövningarna med den nya perorala formuleringen var inte statistiskt signifikant med en incidenskvot på 1,61 (0,81–3,16) och 1,10 (0,82–1,48) för studierna C2302 respektive A2303. Möjliga förklaringar till dessa spridda resultat är t.ex. den lägre dosen vid osteoporosprövningen, för tidigt avslutad behandling av manliga patienter samt ett intensivt screeningprogram för prostatacancer vid den andra osteoartritprövningen, som identifierade kompletterande fall och kan ha maskerat möjliga obalanser av cancerfall mellan de olika behandlingsarmarna i dessa prövningar. Vid alla prövningar rapporterades dock en högre incidens av maligniteter hos patienter som behandlats med kalcitonin jämfört med placebo. Dessutom visade metaanalysen av prövningarna med den nya formuleringen en statistiskt signifikant ökning av incidenskvoten för patienter som behandlats med kalcitonin, 1,33 (1,035–1,72), liknande den ökning som setts under de intranasala prövningarna. Betydelsefullt var att dödligheten i cancer åter var betydligt högre hos patienter som behandlats med kalcitonin jämfört med placebo: 7 fall (37,5 procent) jämfört med 2 (10,5 procent).

Vad gäller prostatacancer visade tillhandahållen information om halterna av prostataspecifikt antigen (PSA) från alla manliga patienter vid de två första osteoartritstudierna C2301 och C2302 att kalcitonin saknar effekt på PSA-halterna. Emellertid är enbart PSA-analys av begränsat värde eftersom det är känt att andra faktorer än prostatacancer kan påverka PSA-värden och inte kan förklara den högre incidensen av prostatacancer hos patienter som behandlats med kalcitonin. Ett antal publicerade studier som använde cellinjer från prostatacancer och djurmodeller har också antytt en roll för kalcitonin i utvecklingen av prostatacancer. Trots att dessa studier var för sig hittills ansetts otillräckliga för upprättandet av ett orsakssamband till följd av vissa viktiga begränsningar och bristen på alla påtagliga fynd beträffande risken hos människa, får de en ny signifikans mot bakgrund av mer aktuella data från de kliniska prövningarna av kalcitonin.

Dessutom analyserades data från Sanofi-Aventis säkerhetsövervakningsdatabas och Novartis Global Safety Database för att identifiera samtliga fall för kartläggning till organsystemet (SOC) Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade. Med tanke på att de flesta fallen är mycket sparsamt dokumenterade, är det inte möjligt att upprätta ett orsakssamband för oönskade händelser såsom cancer enbart utifrån spontana rapporter.

Resultatens samstämmighet vid de perorala och intranasala prövningarna tyder på att de rapporterade händelserna har ett orsakssamband med kalcitonin. De flesta fallen av cancer som rapporterades vid prövningarna av kalcitonin inträffade efter 12 månaders behandling. En möjlig förklaring till den relativt korta tiden fram till debuten är att kalcitonin stimulerar tumörutveckling snarare än onkogenes, vilket också föreslagits i den publicerade litteraturen om kalcitonins roll vid prostatacancer. Men trots att kalcitonin troligen är inblandat i främjandet av cancer har inte den

exakta mekanismen som kunde förklara den ökade frekvensen av maligniteter hos kalcitonin-behandlade patienter fullständigt utretts.

Den minskande användningen av kalcitonin under de senaste åren tyder på att det finns lite utrymme för att närmare undersöka sambandet genom epidemiologiska studier, vilket i vart fall skulle vara svårt att utföra och korrekt kontrollera avseende alla möjliga störande faktorer för cancer.

Totalt sett verkar det finnas tillräckliga och samstämmiga bevis från intranasala och perorala prövningar av kalcitonin för att kalcitonin är förknippat med en förhöjd risk för cancer. Detta beror högst sannolikt på en påskyndad tumörtillväxt, vilket också föreslagits i den publicerade litteraturen.

Huvudsakliga slutsatser

- Behandling av osteoporos för att minska risken för ryggkotfrakturer (intranasal formulering)

De begränsade effektuppgifterna vid denna indikation behöver balanseras mot en förhöjd cancerrisk såsom framgår i analysen av prövningar av kalcitonin. Fyndens samstämmighet mellan olika kliniska prövningsdata ger starka bevis för ett orsakssamband. Trots en viss osäkerhet kring den egentliga storleken på denna risk, som verkar skilja sig mellan de olika prövningarna, är den relativa risken konsekvent högre hos patienter behandlade med kalcitonin jämfört med placebo.

Med tanke på de begränsade bevisen för effekt, risken för cancer i samband med användningen av kalcitonin samt den nödvändiga behandlingens längd för denna indikation, anses nytta-riskförhållandet vara negativt för den intranasala formuleringen av kalcitonin för behandling av osteoporos för att minska risken för ryggkotfrakturer, vilken är den enda indikationen för denna läkemedelsform.

- Behandling av Pagets benskjukdom (injicerbar formulering)

Som tidigare diskuterats har kalcitonin begränsad effekt vid behandling av Pagets benskjukdom och har delvis validerats genom dess välkända användning och troliga farmakologiska verkan.

Med tanke på säkerhetsproblemen ansåg CHMP att det var nödvändigt att begränsa målpopulationen för denna indikation. Efter att ha beaktat tillgången till alternativa behandlingar vid denna indikation enades CHMP om att kalcitonin vid Pagets benskjukdom bör begränsas till 3 månaders användning, och endast till patienter som inte svarar på alternativa behandlingar eller för vilka dessa behandlingar inte är lämpliga, exempelvis de med avsevärt nedsatt njurfunktion. I undantagsfall, t.ex. hos patienter med överhängande risk för patologisk fraktur enades CHMP om att behandlingstiden kan förlängas fram till ett rekommenderat maximum av 6 månader. Man enades också om att periodisk återbehandling kan övervägas för dessa patienter om hänsyn tas till den potentiella nyttan och sambandet mellan cancer och långvarig användning av kalcitonin.

- Förebyggande av akut benförlust till följd av plötslig immobilisering hos t.ex. patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer (injicerbar formulering)

Det finns endast begränsade bevis för effekt vid denna indikation. Kortvarigheten hos den avsedda användningen av kalcitonin för dessa patienter förväntas dock minimera den potentiella risken för cancer, varför nytta-riskförhållandet anses vara positivt, men behandlingstiden bör begränsas. Behandlingstiden rekommenderas till 2 veckor och får aldrig överskrida 4 veckor.

- Behandling av elakartad hyperkalcemi (injicerbar formulering)

Effekten av kalcitonin för denna indikation stöds av det etablerade kliniska bruket av kalcitonin. Med tanke på typen av indikation vid framskriden cancer anses nytta-riskförhållandet vid denna indikation fortfarande vara positivt.

Riskminimeringsåtgärder

För att bevara ett positivt nytta-riskförhållande för indikationerna för injicerbara formuleringar av kalcitonin-innehållande läkemedel rekommenderade CHMP att ändringar infördes i produktinformationen, främst vad gäller cancerrisken.

CHMP godkände även ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att meddela resultatet av den aktuella granskningen.

Nytta-riskförhållande

Kommittén fann att nytta-riskförhållandet för kalcitonin-innehållande injicerbara formuleringar som är indicerade vid behandling av Pagets bensjukdom, elakartad hyperkalcemi och förebyggande av akut benförlust till följd av plötslig immobilisering är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden, förutsatt att begränsningarna vid indikationen (för Pagets bensjukdom), begränsningen av behandlingstiden och varningarna som ska införas i produktinformationen beaktas.

Kommittén fann också att nytta-riskförhållandet för den kalcitonin-innehållande intranasala formulering som är indicerad för behandling av osteoporos inte längre är positivt under normala användningsförhållanden och rekommenderar att motsvarande godkännanden för försäljning tillfälligt upphävs.

För att det tillfälliga upphävandet ska avbrytas ska innehavaren eller innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla nya randomiserade kontrollerade data som påtagligt förmår påvisa att nyttan med kalcitonin-innehållande läkemedel är större än riskerna hos patienter med osteoporos samtidigt som hänsyn tas till den ökade risken för cancer och dödligheten i cancer i samband med långvarig användning av kalcitonin.

Omprövningsförfarande

Efter att CHMP:s yttrande och rekommendationer antagits vid CHMP-mötet i juli 2012 mottogs en begäran om omprövning den 8 augusti 2012 från Therapicon, en av innehavarna av godkännande för försäljning, som var involverad i hänskjutningsförfarandet. Skälen till omprövning lämnades in den 22 september 2012. Omprövningen av CHMP:s yttrande gällde nytta-riskförhållandet för den intranasala formuleringen av kalcitonin vid indikationen *"behandling av osteoporos för att minska risken för vertebrala frakturer"*.

De vetenskapliga tvistefrågorna i de utförliga skälen från innehavaren av godkännande för försäljning var bland annat effektaspekter, säkerhetsaspekter i förhållande till cancerrisken (icke-kliniska, farmakovigilansrelaterade och statistiska frågor) samt en övergripande nytta-riskbedömning. CHMP:s slutsatser kring dessa frågor som togs upp av innehavaren av godkännande för försäljning ges här nedan.

CHMP rådfrågade dessutom en expertgrupp den 6 november 2012 för att höra deras åsikter i ett antal frågor.

- Effektaspekter

CHMP godtar att PROOF-studien ger stöd för effekten vad gäller antalet ryggkotfrakturer i dosgruppen 200 IE, motsvarande ett p-värde på 0,032 och utan statistiskt signifikanta förändringar i de lägre (100 IE) och högre (400 IE) dosgrupperna. Men som CHMP tidigare påpekat

finns det farhågor över bristen på doseffekt i denna studie liksom över andra metodologiska begränsningar.

Innehavaren av godkännande för försäljning argumenterade att förbättringen av benmineraltäthet (BMD) gör att fraktureffekten underskattas. CHMP ansåg att BMD fortfarande betraktas som en viktig surrogatmarkör, vilken visade sig ha en måttlig men statistiskt signifikant ökning i jämförelse med placebo.

- **Säkerhetsaspekter**

Innehavaren av godkännande för försäljning tog upp ett antal icke-kliniska, farmakovigilansrelaterade och statistiska frågor i förhållande till CHMP:s bedömning av cancerrisken vid användning av kalcitonin-innehållande läkemedel.

Icke-kliniska aspekter

CHMP anser att det inte är möjligt att använda resultaten av de publicerade icke-kliniska in vitro-studierna för att komma fram till en slutsats om sambandet mellan kalcitonin och cancerutveckling. Det finns data som tyder på en viss koppling till prostatacancer, men dessa resultat kan inte generaliseras. De mest relevanta icke-kliniska studierna är de kroniska karcinogenicitetsanalyserna på råttor och möss, och de är inte entydiga vad gäller kalcitonins karcinogena potential.

Statistiska frågor (metaanalys)

Innehavaren av godkännande för försäljning hade också vissa invändningar mot de metodologiska bristerna i metaanalysen av de 17 intranasala kalcitoninstudierna och lämnade in en ny analys av uppgifterna. Innehavaren av godkännande för försäljning menar att studierna i metaanalysen saknade ett definierat PICO-yttrande ("population, intervention, comparison, outcome"). CHMP noterade att alla metaanalyser som drivs av en säkerhetssignal alltid och per definition utförs i efterhand, då målet för en sådan analys är att kvantitativt utesluta en potentiell skada för patienterna. CHMP ansåg därför att den metodologi som använts i detta sammanhang var tillräcklig.

Innehavaren av godkännande för försäljning ifrågasätter även giltigheten av fynden från de tillgängliga kliniska prövningar som förtydligade produktens effekt, med argumentet att de inte är giltiga för säkerheten på grund av störande faktorer. Detta argument kan vara giltigt för observationsstudier, men CHMP anser att en potentiell snedvridning (bias) i randomiserade kliniska prövningar som kunde gynna en av behandlingsarmarna är osannolik, eftersom randomiseringsförfarandet ger tillräckligt välbalanserade grupper. Oaktat detta drog CHMP slutsatsen att det finns bevis för en ökad cancerrisk bland de exponerade, med viss grad av samstämmighet – särskilt i de större studierna.

Innehavaren av godkännande för försäljning anser att uteslutningen av fyra studier från metaanalysen, där inga cancerfall observerades, saknar grund. Samtidigt som CHMP erkänner att det övergripande chansförhållandet justeras i olika riktningar av att enstaka prövningar tas med eller utesluts, finner myndigheten att det är rimligt att en serie känslighetsanalyser utförs för att bedöma resultatens tillförlitlighet. Skillnaderna anses inte vara tillräckligt övertygande för att kunna ändra CHMP:s tidigare slutsats beträffande en ökad risk för cancer med kalcitonin-innehållande läkemedel.

Innehavaren av godkännande för försäljning ifrågasätter metaanalysens resultat på grund av användningen av modeller med fasta effekter i närvaro av heterogenitet. CHMP anser att detta argument visserligen kan vara giltigt för metaanalysen av studierna med de orala formuleringarna,

men att det inte kan stödjas i analysen med samtliga intranasala prövningar där ingen tydlig heterogenitet ses. Dessutom, och bortom all diskussion om huruvida den statistiska signifikansen uppnås i vissa fall eller inte, finns det en uppenbar, konsekvent och tydlig trend mot ökad cancerrisk. I detta sammanhang ersätts statistisk signifikans av klinisk relevans.

Innehavaren av godkännande för försäljning påpekar även att punktskattningen chansförhållande används, vilket mer sannolikt ger ett signifikant resultat än den motsvarande relativa risken. Dock ansåg CHMP att oavsett om chansförhållande eller relativ risk används, är signalen tydlig, vilket också delvis kan bedömas genom att helt enkelt se på råa frekvenser. CHMP erkänner oförenligheten i den sammanfattade statistiken, men anser att inverkan på den övergripande tolkningen måste anses vara marginell eller obefintlig.

Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterar även det bristande orsakssammanhanget utifrån Bradford-Hill-kriterierna, vilket har beaktats och bedömts. Emellertid kan inte de framlagda argumenten tillbakavisa den slutsats som dras från resultaten av de intranasala (och orala) studierna, enligt vilka det finns en ökad cancerrisk förknippad med användningen av kalcitonin.

Farmakovigilans

Innehavaren av godkännande för försäljning diskuterade det låga antalet spontana cancerfall som rapporterats med kalcitonin efter godkännandet för försäljning. CHMP konstaterade att den låga rapporteringen inte är oväntad i just denna situation där den undersökta händelsen (dvs. maligniteter) inte är ovanlig i målpopulationen som i övrigt får ett antal samtidiga medicineringar, där risken ökar med tiden så att det blir högst osannolikt att läkare fastställer ett eventuellt samband. En annan faktor som kan förklara den låga rapporteringsfrekvensen är att kalcitonin varit godkänt i nästan 40 år. Därför kan inga slutsatser dras utifrån de fåtaliga cancerfallen hos patienter som behandlas eller har behandlats med kalcitonin som påträffas i globala säkerhetsdatabaser, särskilt när de balanseras mot data som kommer från kliniska prövningar.

- **Övergripande nytta-riskbedömning**

Som tidigare nämnts råder det enighet kring PROOF-studiens stöd för den måttliga effekten av kalcitonin när det gäller att minska risken för ryggkotfrakturer. Emellertid inverkar de nya fynden i samband med cancerrisken på säkerhetsprofilen för kalcitonin-innehållande läkemedel.

Enligt metaanalysen av de intranasala kalcitoninstudierna pekar uppgifterna mot en ökning av cancerrisken hos patienter som behandlas med intranasalt kalcitonin jämfört med placebo. Som förväntat ökar cancerrisken vid uteslutning av de fyra studierna utan händelser. Dessa data stöds också av metaanalysen av de 3 studier (C2301, C2302 och A2303) som utfördes med de orala formuleringarna.

Med tanke på de potentiella begränsningarna för de kliniska prövningarna i analysen behöver den observerade ökade cancerrisken balanseras mot kalcitonins måttliga nytta.

Övergripande slutsats av omprövningsförfarandet

Omprövningens tillämpningsområde var nytta-riskförhållandet för intranasal formulering av kalcitonin-innehållande läkemedel vid indikationen "behandling av osteoporos för att minska risken för vertebrala frakturer".

Utifrån alla tillgängliga data om säkerheten och effekten av intranasala kalcitonin-innehållande läkemedel och efter att ha noterat yttrandet från ad hoc-expertmötet, bekräftade CHMP sin ursprungliga slutsats att den begränsade effekten vid denna indikation behöver balanseras mot fynd från kliniska prövningar som talar för en ökad cancerrisk vid långvarig användning av kalcitonin.

Med tanke på de begränsade bevisen för effekt, risken för cancer vid användning av kalcitonin och den långa behandlingstid som krävs för denna indikation, anses nytta-riskförhållandet vara negativt för den intranasala formuleringen av kalcitonin för behandling av osteoporos för att minska risken för ryggkotfrakturer, som är den enda indikationen för denna läkemedelsform.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för den kalcitonin-innehållande intranasala formulering som är indicerad för behandling av osteoporos inte längre är positivt under normala användningsförhållanden och rekommenderar att motsvarande godkännanden för försäljning tillfälligt upphävs.

För att avbryta det tillfälliga upphävandet ska innehavaren eller innehavarna av godkännandet för försäljning lämna in nya randomiserade kontrollerade data som ska kunna påtagligt påvisa att nyttan av kalcitonin-innehållande läkemedel är större än riskerna för patienter med osteoporos med hänsyn tagen till den ökade cancerrisken och cancermortaliteten förknippad med långvarigt bruk av kalcitonin.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av injicerbara kalcitonin-innehållande läkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat den genomförda hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för kalcitonin-innehållande läkemedel.
- Kommittén har beaktat alla tillgängliga data om effekten och säkerheten av kalcitonin-innehållande läkemedel, särskilt nya data beträffande risken för cancer.
- Kommittén anser att data från kliniska studier tillhandahåller bevis för en ökad risk för cancer vid långvarig användning av kalcitonin.
- Kommittén beaktade därför nytta-riskförhållandet för injicerbart kalcitonin-innehållande läkemedel under normala användningsförhållanden vid varje godkänd indikation och fann följande:
 - o Nyttariskförhållandet för behandling av Pagets bensjukdom är fortsatt positivt förutsatt att användningstiden begränsas till 3 månader och endast till patienter som inte svarar på alternativa behandlingar eller för vilka dessa behandlingar inte är lämpliga, exempelvis de med avsevärt nedsatt njurfunktion. Behandlingslängden kan i undantagsfall förlängas till ett maximum av 6 månader och periodisk återbehandling kan övervägas.
 - o Nyttariskförhållandet för förebyggande av akut benförlust till följd av plötslig immobilisering, t.ex. hos patienter med nyligen inträffade osteoporotiska frakturer, är fortsatt positivt förutsatt att användningstiden begränsas till 2 veckor och aldrig överskrider 4 veckor.
 - o Nyttariskförhållandet för behandling av elakartad hyperkalcemi är fortsatt positivt förutsatt att behandlingstiden begränsas till kortast möjliga tid med hjälp av minsta verksamma dos.
- För att ett positivt nytta-riskförhållande ska upprätthållas för ovanstående indikationer ansåg kommittén att ytterligare ändringar bör göras i produktinformationen (avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt, avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet samt avsnitt 4.8 – Biverkningar) beträffande risken för cancer.

Därför rekommenderade kommittén att godkännandena för försäljning av kalcitonin-innehållande läkemedel (injicerbara formuleringar) skulle ändras i enlighet med ändringarna i produktinformationen såsom dessa framgår av bilaga III i CHMP:s yttrande.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av de intranasala kalcitonin-innehållande läkemedlen

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat den genomförda hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för kalcitonin-innehållande läkemedel.
- Kommittén har beaktat alla tillgängliga data om effekten och säkerheten av kalcitonin-innehållande läkemedel, särskilt nya data beträffande risken för cancer.
- Kommittén anser att data från kliniska studier tillhandahåller bevis för en ökad risk för cancer vid långvarig användning av kalcitonin.
- Mot bakgrund av den tidigare granskningen och i frånvaro av nya effektdata fann kommittén att de intranasala kalcitonin-innehållande läkemedlen kan vara verksamma vid behandling av fastställd postmenopausal osteoporos för att minska risken för ryggkotfrakturer. Bevisen för effekt av intranasala kalcitonin-innehållande läkemedel vid denna indikation är dock fortfarande begränsade.
- Kommittén tog också hänsyn till att intranasal kalcitonin-behandling ska administreras under lång tid hos patienter med osteoporos.
- Med tanke på de nya säkerhetsproblemen beträffande cancerrisken vid långvarig användning och den begränsade effekten av kalcitonin vid behandling av osteoporos anser kommittén att nytta-riskförhållandet för de intranasala formuleringarna av kalcitonin-innehållande läkemedel i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG inte är positivt under normala användningsförhållanden.

Därför rekommenderar kommittén att godkännandena för försäljning av den intranasala formuleringen av kalcitonin tillfälligt upphävs.

Villkoren för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning återfinns i bilaga IV i yttrandet.