

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della
variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio
per formulazioni iniettabili di calcitonina**

e

**sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per
formulazioni intranasali di calcitonina**

Conclusioni scientifiche

Riassunto complessivo della valutazione scientifica di medicinali contenenti calcitonina (v. Allegato I)

La calcitonina è un composto ipocalcemizzante secreto dalla tiroide. Le sue proprietà ipocalcemizzanti sono mediate principalmente attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti.

Le formulazioni parenterali di calcitonina sono state autorizzate per la prima volta in Europa nel 1973. Dal 1987 la calcitonina è disponibile anche come formulazione intranasale. La calcitonina è attualmente autorizzata nella maggior parte degli stati membri dell'Unione europea.

Calcitonina iniettabile è disponibile come soluzione iniettabile o infusione a 50, 100 o 200 Unità Internazionali (UI)/ml. Una UI corrisponde approssimativamente a 0,2 µg di calcitonina di salmone sintetica. Il prodotto può essere somministrato per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa. La formulazione intranasale è disponibile in 100 o 200 Unità Internazionali (UI)/ml.

Ultimamente è stata realizzata una nuova formulazione orale di calcitonina, costituita dall'ormone peptidico e 5-CNAC (acido 8-(N-2-idrossi-5-cloro-benzoil)-ammino-caprilico), una sostanza sviluppata di recente che potenzia l'assorbimento dei peptidi a livello gastrointestinale. Questa nuova formulazione orale non è stata sottoposta all'approvazione in alcuno degli Stati membri dell'UE.

In passato erano stati sollevati timori riguardo all'efficacia di alcune indicazioni, con conseguente procedura di deferimento ai sensi dell'Articolo 12 della direttiva 75/319/CE (corrispondente all'Articolo 31 della direttiva 2001/83/CE) nel 2000. Dopo l'esame dei dati disponibili, in data 21 novembre 2002 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) (ex Comitato per le specialità medicinali, CPMP) ha approvato un parere riguardo al favorevole rapporto rischi/benefici di calcitonina iniettabile nelle indicazioni seguenti:

- prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione, come in pazienti con recenti fratture osteoporotiche
- morbo di Paget
- ipercalcemia da tumori maligni

Per calcitonina intranasale il rapporto rischi/benefici è stato considerato favorevole solo nel:

- trattamento di osteoporosi post-menopausale accertata, al fine di ridurre il rischio di fratture vertebrali. Una riduzione delle fratture dell'anca non è stata dimostrata.

Una decisione della Commissione per questa precedente procedura di deferimento è stata emanata il 12 giugno 2003.

Timori riguardo a una possibile associazione tra calcitonina e cancro della prostata sono stati sollevati e presi in considerazione in diversi momenti. Tuttavia, l'esame dei dati all'epoca disponibili da parte delle autorità nazionali competenti non ha indicato una relazione causale. La questione è stata nondimeno tenuta sotto attenta osservazione.

Nel novembre 2010 sono stati osservati i risultati di sicurezza preliminari relativi al cancro della prostata, nel corso di due sperimentazioni cliniche per la nuova formulazione orale di calcitonina. Sulla base di queste nuove informazioni sulla sicurezza, il Regno Unito ha richiesto il parere del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), ai sensi dell'Articolo 31 della direttiva

2001/83/CE, in merito alla opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti calcitonina.

Il CHMP ha esaminato le prove di efficacia a breve e a lungo termine attualmente disponibili riguardo a calcitonina nelle indicazioni approvate (come da decisione della Commissione del 12 giugno 2003) e le informazioni sul rischio di cancro con calcitonina, derivate da studi preclinici, sperimentazioni cliniche, segnalazioni spontanee post-immissione in commercio, studi di farmacoepidemiologia e letteratura pubblicata. Il CHMP ha considerato inoltre le informazioni fornite da terzi durante la procedura di deferimento.

- **Efficacia**

Nella procedura attuale sono state esaminate le indicazioni al momento autorizzate, come da esito della procedura di deferimento precedente conclusasi nel 2003.

Oltre alla letteratura pubblicata in relazione all'uso di calcitonina iniettabile per l'ipercalcemia nei tumori maligni, questa indicazione è ulteriormente corroborata dall'impiego consolidato nella pratica clinica.

Con riferimento all'uso di calcitonina iniettabile nella prevenzione della perdita acuta di massa ossea, le prove di efficacia si basano sulla letteratura pubblicata. Il CHMP ha riconosciuto che alcune prove di efficacia in questa indicazione sono state fornite, principalmente dallo studio di Tsakalacos *et al.*

Per il morbo di Paget, le prove di efficacia si basano sulla letteratura pubblicata di alcuni piccoli studi, nei quali la durata del trattamento era per lo più compresa tra 3 e 18 mesi. Sulla base di questi dati, il CHMP ha confermato i benefici di calcitonina iniettabile nel trattamento a breve termine del morbo di Paget.

L'indicazione della prevenzione delle fratture nell'osteoporosi è corroborata dai risultati derivati da uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, di ragionate dimensioni, noto come studio PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) (prevenzione delle recidive di fratture osteoporotiche). Lo studio cardine ha dimostrato che solo una delle dosi prese in esame, 200 UI di calcitonina/die, era associata a un effetto statisticamente significativo, sebbene per questa dose la significatività statistica non sia stata raggiunta quando l'analisi ha riguardato pazienti con almeno 2 nuove fratture vertebrali. Oltre all'assenza di una correlazione dose-risposta, i risultati di questo studio sono ulteriormente condizionati da importanti limitazioni metodologiche (assenza di correzione per test multipli e percentuale molto elevata di pazienti che hanno interrotto lo studio). Anche tralasciando queste limitazioni, il beneficio clinico complessivo di calcitonina nell'osteoporosi sembra essere molto modesto, con una riduzione assoluta di circa il 6% e l'1,7% dei pazienti rispettivamente con ≥ 1 e ≥ 2 nuove fratture vertebrali, in confronto ai pazienti trattati con placebo.

- **Sicurezza**

Durante questa procedura il CHMP ha esaminato le prove disponibili sul rischio di cancro con l'uso di calcitonina.

I risultati della più grande delle sperimentazioni condotte con calcitonina intranasale, lo studio CT320 (noto anche come studio PROOF), forniscono alcune prove di un aumento del rischio di

cancro nel braccio calcitonina rispetto al placebo, anche se i risultati riportati non raggiungono la significatività statistica (rischio relativo, IC al 95%: 1,47 (0,91-2,36)).

Ulteriori prove di una possibile associazione tra calcitonina e rischio di cancro sono fornite da una meta-analisi di 17 studi in doppio cieco randomizzati e controllati, con calcitonina intranasale, effettuati da uno dei titolari dell'AIC. In queste sperimentazioni il rapporto degli odds (OR) per l'incidenza di cancro nei pazienti trattati con calcitonina era 1,61 (1,11-2,34). Se si includono le sperimentazioni nelle quali non erano stati segnalati casi di tumori maligni, l'OR stimato è 2,12. L'aumento del rischio assoluto di cancro per i pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo, nelle sperimentazioni con formulazione intranasale, è stato del 2,36%. I tumori maligni più comunemente segnalati in queste sperimentazioni sono stati carcinoma basocellulare e cancro della mammella.

Inoltre, l'analisi della mortalità ha rivelato che, durante queste sperimentazioni, solo i pazienti trattati con calcitonina sono deceduti per cancro, il che suggerisce che la calcitonina accelera la crescita tumorale.

Ulteriori prove di una associazione positiva tra calcitonina e cancro sono scaturite dall'analisi di sperimentazioni con la nuova formulazione di calcitonina orale, condotte di recente. Due di queste erano studi sull'osteoartrite (C2301 e C2302), in cui i pazienti sono stati trattati con 0,8 mg due volte al giorno. Il terzo era lo studio A2303, uno studio di fase III con la nuova formulazione orale di calcitonina, condotto in donne in post-menopausa con osteoporosi.

Nella prima di queste sperimentazioni (studio C2301), è stato segnalato un aumento statisticamente significativo del rischio di cancro nei pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo (rapporto tra i tassi di incidenza 4,13 (1,67-10,19)). Il tumore maligno più comunemente segnalato in questo studio è stato il cancro della prostata. Di conseguenza, è stato attuato un programma post-hoc intensivo di screening per il cancro della prostata, per tutti i partecipanti di sesso maschile alle due sperimentazioni sull'osteoartrite. Nelle altre due sperimentazioni con la nuova formulazione orale, l'aumento del rischio di cancro con calcitonina non è stato statisticamente significativo, con un rapporto tra i tassi di incidenza di 1,61 (0,81-3,16) e 1,10 (0,82-1,48) rispettivamente per gli studi C2302 e A2303. Tra le possibili spiegazioni di questi risultati discrepanti figurano la dose più bassa nella sperimentazione sull'osteoporosi, nonché l'interruzione anticipata dello studio per i pazienti maschi e un programma intensivo di screening per il cancro della prostata nella seconda sperimentazione sull'osteoartrite, che ha individuato ulteriori casi e potrebbe avere celato possibili squilibri dei casi di cancro tra i diversi bracci di trattamento in queste sperimentazioni. In tutte le sperimentazioni, comunque, vi è stata un'incidenza più elevata di tumori maligni segnalati nei pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo. Inoltre, la meta-analisi delle sperimentazioni con la nuova formulazione ha evidenziato un aumento statisticamente significativo del rapporto tra i tassi di incidenza per i pazienti trattati con calcitonina, 1,33 (1,035-1,72), simile all'aumento osservato durante le sperimentazioni con la formulazione intranasale. È importante sottolineare che, in queste sperimentazioni, la mortalità per cancro è stata ancora una volta notevolmente più elevata nei pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo: 7 casi (37,5%) rispetto a 2 (10,5%).

Per quanto riguarda il cancro della prostata, le informazioni fornite sui livelli di antigene prostatico specifico (PSA, *prostate specific antigen*) da tutti i pazienti di sesso maschile, nei primi due studi sull'osteoartrite C2301 e C2302, hanno dimostrato che la calcitonina non ha effetti sui livelli di PSA. Tuttavia, l'analisi del PSA da sola è di limitata utilità, essendo noto che fattori diversi dal cancro della prostata possono influire sui valori di PSA, e non può spiegare la più elevata incidenza di cancro della prostata nei pazienti trattati con calcitonina. Anche diversi studi pubblicati, che hanno utilizzato linee cellulari di cancro della prostata e modelli animali, hanno suggerito il

possibile ruolo della calcitonina nella progressione di tale tipo di cancro. Sebbene questi studi isolatamente siano stati finora ritenuti insufficienti per stabilire un'associazione causale, per via di alcune importanti limitazioni e dell'assenza di una solida evidenza di rischio negli esseri umani, essi assumono un nuovo peso alla luce dei dati più recenti derivati dalle sperimentazioni cliniche con calcitonina.

Sono stati analizzati anche dati provenienti dal database di farmacovigilanza di Sanofi-Aventis e dal database di sicurezza globale (Global Safety Database) di Novartis, al fine di identificare tutti i casi associati a neoplasie benigne, maligne e classificazione per sistemi e organi (SOC) non specificata. Considerato che la maggior parte dei casi era molto scarsamente documentata, non è possibile stabilire una relazione causale per un evento avverso come il cancro sulla base unicamente di segnalazioni spontanee.

La coerenza dei risultati nelle sperimentazioni con formulazione orale e intranasale suggerisce un'associazione causale tra gli eventi segnalati e calcitonina. La maggior parte dei casi di cancro segnalati nelle sperimentazioni con calcitonina si è verificata dopo 12 mesi di trattamento. Il tempo di insorgenza relativamente breve potrebbe essere spiegato dal fatto che la calcitonina promuove la progressione tumorale anziché l'oncogenesi, come è stato suggerito anche nella letteratura pubblicata riguardante il ruolo della calcitonina nel cancro della prostata. Tuttavia, nonostante il probabile coinvolgimento della calcitonina nella promozione tumorale, l'esatto meccanismo che potrebbe spiegare l'aumento dei casi di tumori maligni nei pazienti trattati con calcitonina non è stato pienamente chiarito.

L'uso decrescente di calcitonina negli ultimi anni lascia intendere che vi sono limitate opportunità di approfondire ulteriormente l'associazione mediante studi epidemiologici, la cui conduzione sarebbe in ogni caso difficile, così come sarebbe difficile il controllo adeguato per tutti i possibili fattori di confondimento per il cancro.

Nel complesso, le sperimentazioni con calcitonina intranasale e orale sembrano fornire prove sufficienti e coerenti dell'associazione tra calcitonina e un aumento del rischio di cancro. Con tutta probabilità, ciò è dovuto a un'accelerazione della crescita tumorale, così come suggerito anche nella letteratura pubblicata.

Conclusioni generali

- Trattamento dell'osteoporosi al fine di ridurre il rischio di fratture vertebrali (formulazione intranasale)

I dati di efficacia limitati in questa indicazione devono essere valutati rispetto a un aumento del rischio di cancro, come dimostrato nell'analisi delle sperimentazioni con calcitonina. La coerenza delle prove tra i dati delle varie sperimentazioni cliniche fornisce solide evidenze di un'associazione causale. Pur permanendo un certo grado di incertezza riguardo alla reale dimensione di questo rischio, che sembra essere diverso tra le diverse sperimentazioni, il rischio relativo è costantemente più elevato nei pazienti trattati con calcitonina rispetto al placebo.

In considerazione delle limitate prove di efficacia, del rischio di cancro associato all'uso di calcitonina e alla durata prolungata del trattamento richiesto per questa indicazione, si ritiene negativo il rapporto rischi/benefici per la formulazione intranasale di calcitonina nel trattamento dell'osteoporosi finalizzato a ridurre il rischio di fratture vertebrali, che è l'unica indicazione prevista per questa forma farmaceutica.

- Trattamento del morbo di Paget (formulazione iniettabile)

Come discusso in precedenza, l'efficacia della calcitonina nel trattamento del morbo di Paget è limitata ed è parzialmente convalidata dal suo ben noto impiego e dalla sua plausibilità farmacologica.

Alla luce dei timori per la sicurezza, il CHMP ha ravvisato la necessità di limitare la popolazione target per questa indicazione. Considerata la disponibilità di trattamenti alternativi per questa indicazione, il CHMP ha convenuto di limitare l'uso di calcitonina nel morbo di Paget a 3 mesi e solo nei pazienti che non rispondono a trattamenti alternativi o per i quali tali trattamenti non sono idonei, ad esempio quelli con grave compromissione della funzione renale. In circostanze eccezionali, ad es. in pazienti con fratture patologiche incombenti, il CHMP ha convenuto la possibilità di prolungare la durata del trattamento fino a un periodo massimo raccomandato di 6 mesi. È stata concordata inoltre la possibilità di considerare una ripetizione periodica del trattamento in questi pazienti, tenendo conto dei potenziali benefici e dell'associazione tra cancro e uso prolungato di calcitonina.

- Prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione, come in pazienti con recenti fratture osteoporotiche (formulazione iniettabile)

In questa indicazione sono disponibili solo prove di efficacia limitate. Tuttavia, si prevede che la natura di breve termine dell'uso di calcitonina in questi pazienti ridurrà al minimo il potenziale rischio di cancro e pertanto il rapporto rischi/benefici si considera positivo; tuttavia, la durata del trattamento deve essere limitata. La durata del trattamento raccomandata è di 2 settimane, senza superare le 4 settimane in alcun caso.

- Trattamento di ipercalcemia da tumori maligni (formulazione iniettabile)

L'efficacia di calcitonina per questa indicazione è corroborata dall'uso consolidato di calcitonina nella pratica clinica. Data la natura dell'indicazione nel contesto del cancro in stadio avanzato, il rapporto rischi/benefici in questa indicazione è considerato comunque positivo.

Misure di minimizzazione del rischio

Al fine di mantenere un rapporto rischi/benefici positivo per le indicazioni previste per la formulazione iniettabile dei prodotti contenenti calcitonina, il CHMP ha raccomandato di apportare modifiche alle informazioni sul prodotto, principalmente in relazione al rischio di cancro.

Il CHMP ha inoltre approvato una comunicazione diretta agli operatori sanitari (*Dear Healthcare Professional Communication, DHPC*), per informare in merito all'esito del presente esame.

Rapporto rischi/benefici

Il Comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici delle formulazioni iniettabili contenenti calcitonina, indicate nel trattamento del morbo di Paget, nell'ipercalcemia da tumori maligni e per la prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione, rimane positivo in normali condizioni d'uso, fatte salve le restrizioni nell'indicazione (per il morbo di Paget), la limitazione della durata del trattamento e le avvertenze da inserire nelle informazioni sul prodotto.

Il Comitato ha concluso inoltre che il rapporto rischi/benefici della formulazione intranasale contenente calcitonina, indicata nel trattamento dell'osteoporosi, non è più positivo in normali condizioni d'uso e raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio corrispondenti.

Per il ritiro della sospensione il(i) titolare(i) dell'AIC deve(ono) fornire nuovi dati controllati randomizzati in grado di dimostrare solidamente che i benefici dei medicinali contenenti calcitonina superano i rischi nei pazienti con osteoporosi, tenendo conto altresì dell'aumento del rischio di cancro e della mortalità per cancro associati all'uso prolungato di calcitonina.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione del parere e delle raccomandazioni del CHMP nel corso dell'incontro tenuto nel luglio 2012, l'8 agosto 2012 è stata ricevuta una richiesta di riesame da parte di uno dei titolari dell'AIC (Therapicon), coinvolto nella procedura di deferimento. I motivi del riesame sono pervenuti il 22 settembre 2012. Il riesame del parere del CHMP riguardava il rapporto rischi/benefici della formulazione intranasale di calcitonina nell'indicazione *"trattamento dell'osteoporosi al fine di ridurre il rischio di fratture vertebrali"*.

I punti di disaccordo presentati dal titolare dell'AIC nei motivi dettagliati includevano aspetti relativi all'efficacia, aspetti relativi alla sicurezza per quanto riguarda il rischio di cancro (aspetti non clinici, di farmacovigilanza e statistici) e la valutazione globale del rapporto rischi/benefici. Le conclusioni del CHMP in risposta ai punti indicati dal titolare dell'AIC sono presentate sotto.

Il 6 novembre 2012 il CHMP ha anche consultato un gruppo di esperti in merito a una serie di questioni.

- Aspetti relativi all'efficacia

Il CHMP è d'accordo sul fatto che lo studio PROOF fornisce prove a supporto dell'efficacia in termini di tassi di fratture vertebrali nel gruppo trattato con la dose da 200 UI, corrispondenti a un valore p di 0,032 e senza variazioni statisticamente significative nei gruppi trattati con dosi inferiori (100 UI) e superiori (400 UI). Come precedentemente concluso dal CHMP, tuttavia, vi sono timori relativi all'assenza in questo studio di una correlazione dose-risposta oltre che ad altre limitazioni metodologiche.

Il titolare dell'AIC ha sostenuto che il miglioramento della densità minerale ossea (BMD) sottostima l'efficacia per le fratture. Secondo il CHMP la BMD è tuttora considerata un importante marcatore surrogato, che ha mostrato un aumento modesto ma statisticamente significativo rispetto al placebo.

- Aspetti relativi alla sicurezza

Il titolare dell'AIC ha affrontato una serie di aspetti non clinici, di farmacovigilanza e statistici correlati alla valutazione da parte del CHMP del rischio di cancro in caso di utilizzo di medicinali contenenti calcitonina.

Aspetti non clinici

Il CHMP è del parere che non sia possibile raggiungere una conclusione sull'associazione tra calcitonina e progressione del cancro sulla base dei risultati degli studi non clinici *in vitro* pubblicati. I dati suggeriscono che esista una qualche correlazione per il cancro della prostata, ma tali risultati non possono essere generalizzati. Gli studi non clinici più rilevanti, ossia sperimentazioni sulla cancerogenicità cronica su ratti e topi, non sono conclusivi per quanto riguarda il potenziale cancerogeno della calcitonina.

Aspetti statistici (meta-analisi)

Il titolare dell'AIC ha anche fatto riferimento ai difetti metodologici della meta-analisi dei 17 studi sulla calcitonina intranasale e ha fornito una nuova analisi dei dati. Secondo il titolare dell'AIC gli studi inclusi nella meta-analisi erano privi di una dichiarazione PICO (popolazione, intervento,

confronto, esito) definita. Il CHMP ha osservato che qualsiasi meta-analisi guidata da un segnale di sicurezza sarà sempre, per definizione, condotta post-hoc, in quanto l'obiettivo di tale analisi è escludere quantitativamente un danno potenziale ai pazienti. Il CHMP ha giudicato che la metodologia impiegata fosse adeguata a questo scopo.

Il titolare dell'AIC mette anche in discussione la validità delle prove apportate dalle sperimentazioni cliniche disponibili a supporto dell'efficacia del prodotto, sostenendo che tali prove non sono valide per la sicurezza a causa di fattori confondenti. Sebbene questa argomentazione possa essere valida per gli studi osservazionali, secondo il CHMP nelle sperimentazioni cliniche randomizzate è improbabile una distorsione potenziale che possa favorire uno dei bracci di trattamento, in quanto la procedura di randomizzazione fornisce gruppi sufficientemente ben bilanciati. Nondimeno, il CHMP ha concluso che vi sono prove di un aumento del rischio di cancro nei soggetti esposti, con un certo grado di coerenza, soprattutto negli studi di maggiori dimensioni.

Il titolare dell'AIC ritiene che l'esclusione dalla meta-analisi di quattro studi in cui non si osservavano casi di cancro sia infondata. Sebbene il CHMP riconosca che l'inclusione o l'esclusione di singole sperimentazioni possa adeguare l'OR complessivo in diverse direzioni, si ritiene che sia ragionevole effettuare una serie di analisi di sensibilità per valutare la validità dei risultati. Le differenze non sono considerate abbastanza convincenti per alterare la precedente conclusione del CHMP per quanto riguarda un aumento del rischio di cancro in caso di uso di medicinali contenenti calcitonina.

Il titolare dell'AIC mette in questione i risultati della meta-analisi a causa dell'uso di modelli a effetti fissi in presenza di eterogeneità. Il CHMP considera che, benché tale argomentazione possa essere valida per la meta-analisi condotta sugli studi con le formulazioni orali, essa non possa essere sostenuta nell'analisi di tutte le sperimentazioni intranasali nelle quali non si osserva alcuna evidente eterogeneità. Inoltre, al di là di discussioni sul fatto che sia raggiunta o meno la significatività statistica in alcuni casi, vi è una tendenza evidente, coerente e chiara a un aumento del rischio di cancro. In questa situazione, la rilevanza clinica prevale sulla significatività statistica.

Viene anche evidenziato dal titolare dell'AIC che la stima puntuale dell'OR utilizzata ha maggiori probabilità di fornire un risultato significativo rispetto al corrispondente RR. Il CHMP ha però ritenuto che, indipendentemente dall'utilizzo di OR o di RR, il segnale è evidente, il che può essere persino valutato parzialmente esaminando i tassi grezzi. L'incoerenza nei dati statistici riassuntivi forniti è riconosciuta dal CHMP, ma l'effetto sull'interpretazione generale deve essere considerato come marginale o non esistente.

Il titolare dell'AIC menziona anche la mancanza di causalità basata sui criteri di Bradford-Hill, che sono stati presi in considerazione e valutati. Nessuna delle argomentazioni presentate, però, confuta la conclusione derivata dai risultati degli studi intranasali (e orali), i quali suggeriscono che vi sia un aumento del rischio di cancro associato all'uso di calcitonina.

Farmacovigilanza

Il titolare dell'AIC ha discusso il basso numero di casi di segnalazione spontanea post-immissione in commercio di tumori correlati a calcitonina. Il CHMP ha osservato che l'esiguo tasso di segnalazioni non è inatteso in questa particolare situazione, in cui l'evento in esame (cioè la comparsa di tumori maligni) non è infrequente nella popolazione target che assume svariati medicinali concomitanti; l'aumento del rischio nel tempo rende molto improbabile per i medici stabilire una possibile correlazione. Un altro fattore che potrebbe spiegare il ridotto tasso di segnalazione è il fatto che la calcitonina è autorizzata da quasi 40 anni. Il modesto numero di casi di tumore in pazienti che sono attualmente trattati o che sono stati trattati con calcitonina

riscontrato nelle banche dati di sicurezza globale non può portare ad alcuna conclusione, soprattutto quando confrontato con dati provenienti da sperimentazioni cliniche.

- Valutazione globale del rapporto rischi/benefici

Come menzionato prima, vi è accordo sul fatto che lo studio PROOF mostri una modesta efficacia della calcitonina nella riduzione del rischio di fratture vertebrali. Le nuove prove correlate al rischio di cancro influenzano tuttavia il profilo di sicurezza dei medicinali contenenti calcitonina.

I dati derivanti dalla meta-analisi degli studi condotti su calcitonina intranasale indicano un aumento del rischio di cancro nei pazienti trattati con calcitonina intranasale rispetto al placebo. Come previsto, il rischio di cancro aumenta se si escludono i quattro studi senza eventi. Questi dati sono supportati anche dalla meta-analisi dei 3 studi (C2301, C2302 e A2303) effettuati con le formulazioni orali.

Pur riconoscendo le potenziali limitazioni delle sperimentazioni cliniche incluse nell'analisi, l'aumento del rischio di cancro osservato deve essere valutato rispetto al modesto beneficio apportato dalla calcitonina.

Conclusioni generali della procedura di riesame

L'ambito del riesame era il rapporto rischi/benefici della formulazione intranasale di medicinali contenenti calcitonina nell'indicazione "trattamento dell'osteoporosi al fine di ridurre il rischio di fratture vertebrali".

Basandosi sulla totalità dei dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali intranasali contenenti calcitonina e preso atto del parere espresso nell'incontro ad hoc degli esperti, il CHMP ha confermato la propria conclusione iniziale, secondo la quale l'efficacia limitata in questa indicazione deve essere valutata rispetto alle prove fornite dalle sperimentazioni cliniche di un aumento del rischio di cancro con l'uso prolungato di calcitonina.

In considerazione delle limitate prove di efficacia, del rischio di cancro associato all'uso di calcitonina e della durata prolungata del trattamento necessario per questa indicazione, si ritiene negativo il rapporto rischi/benefici per la formulazione intranasale di calcitonina nel trattamento dell'osteoporosi finalizzato a ridurre il rischio di fratture vertebrali, che è l'unica indicazione per questa forma farmaceutica.

Il Comitato ha quindi concluso che il rapporto rischi/benefici della formulazione intranasale contenente calcitonina indicata per il trattamento dell'osteoporosi non è più positivo in normali condizioni d'uso e raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio corrispondenti.

Per il ritiro della sospensione il(i) titolare(i) dell'AIC deve(ono) presentare nuovi dati controllati randomizzati in grado di fornire una valida dimostrazione del fatto che i benefici dei medicinali contenenti calcitonina superano i rischi nei pazienti con osteoporosi, tenendo conto dell'aumento del rischio di cancro e della mortalità per cancro associati all'uso prolungato di calcitonina.

Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti calcitonina in formulazione iniettabile

Considerato che

- Il Comitato ha considerato la procedura di deferimento eseguita ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti calcitonina.

- Il Comitato ha considerato tutti i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza dei medicinali contenenti calcitonina, in particolare i nuovi dati in relazione al rischio di cancro.
- Il Comitato è del parere che i dati derivati dagli studi clinici dimostrino un aumento del rischio di cancro in caso di uso prolungato di calcitonina.
- Il Comitato ha considerato pertanto il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti calcitonina in formulazione iniettabile, in normali condizioni d'uso, in ciascuna delle indicazioni autorizzate e ha concluso che:
 - per il trattamento del morbo di Paget il rapporto rischi/benefici rimane positivo, a condizione che la durata di impiego si limiti a 3 mesi e l'uso sia riservato solo ai pazienti che non rispondono a trattamenti alternativi o per i quali tali trattamenti non sono idonei, ad esempio quelli con grave compromissione della funzione renale. La durata del trattamento può essere prolungata a un massimo di 6 mesi in circostanze eccezionali e può essere considerata la possibilità di una ripetizione periodica del trattamento,
 - per la prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione, come in pazienti con recenti fratture osteoporotiche, il rapporto rischi/benefici rimane positivo a condizione che la durata di impiego si limiti a 2 settimane, senza superare le 4 settimane in alcun caso,
 - per il trattamento dell'ipercalcemia da tumori maligni il rapporto rischi/benefici rimane positivo, a condizione che la durata del trattamento sia limitata al più breve tempo possibile utilizzando la dose minima efficace.
- Il Comitato ha ritenuto che, al fine di mantenere un rapporto rischi/benefici positivo per le indicazioni succitate, debbano essere apportate ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione, paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e paragrafo 4.8 Effetti indesiderati) in relazione al rischio di cancro.

Pertanto, il Comitato ha raccomandato la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti calcitonina (formulazioni iniettabili), in conformità alle modifiche alle informazioni sul prodotto, come esposto nell'Allegato III del parere del CHMP.

Motivi della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti calcitonina in formulazione intranasale

Considerato che

- Il Comitato ha considerato la procedura di deferimento eseguita ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti calcitonina.
- Il Comitato ha considerato tutti i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza dei medicinali contenenti calcitonina, in particolare i nuovi dati in relazione al rischio di cancro.
- Il Comitato è del parere che i dati derivati dagli studi clinici dimostrino un aumento del rischio di cancro in caso di uso prolungato di calcitonina.
- Alla luce del precedente esame e in assenza di nuovi dati di efficacia, il Comitato ha ritenuto che i medicinali contenenti calcitonina per via intranasale possano essere efficaci nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale accertata, al fine di ridurre il rischio di fratture

vertebrali. Tuttavia, le prove di efficacia dei medicinali contenenti calcitonina per via intranasale in questa indicazione rimangono limitate.

- Il Comitato ha altresì tenuto conto del fatto che, nei pazienti con osteoporosi, il trattamento con calcitonina intranasale deve essere somministrato a lungo termine.
- In considerazione dei nuovi timori per la sicurezza, in relazione al rischio di cancro nell'uso prolungato, e dell'efficacia limitata di calcitonina nel trattamento dell'osteoporosi, il Comitato è del parere che, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il rapporto rischi/benefici delle formulazioni intranasali dei medicinali contenenti calcitonina non sia positivo in normali condizioni d'uso.

Pertanto, il Comitato ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la formulazione intranasale di calcitonina.

Le condizioni per il ritiro della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono esposte nell'Allegato IV del parere.