

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet

**għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq
tal-formulazzjonijiet injettabbli ta' calcitonin**

u

**s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-
formulazzjonijiet intranażali ta' calcitonin**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom calcitonin (ara Anness I)

Calcitonin huwa kompost ipokalċimiku merħi mit-tirojde. Il-karatteristiċi ipokalċimiċi tiegħu huma medjati prinċipalment permezz tal-inibizzjoni ta' risorbiment tal-għadam medjat minn osteoklasts.

Il-formulazzjonijiet parenterali ta' calcitonin ġew liċenzjati għall-ewwel darba fl-Ewropa fl-1973. Mill-1987, calcitonin kien disponibbli wkoll bħala formulazzjoni intranażali. Calcitonin fil-preżent huwa awtorizzat fil-biċċa l-kbira tal-Istati Membri Ewropej.

Calcitonin injettabbli huwa disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni jew għall-infużjoni f'50, 100 jew 200 Unità Internazzjonali (UI)/ml. UI waħda tikkorrispondi għal madwar 0.2µg ta' calcitonin sintetiku mis-salamun. Il-prodott jista' jingħata ġol-muskoli, taħt il-ġilda jew fil-vini. Il-formulazzjoni intranażali hija disponibbli f'100 jew 200 Unità Internazzjonali (UI)/ml.

Aktar reċenti ġiet żviluppata formulazzjoni orali ġdida għal calcitonin li tikkonsisti mill-ormon peptide u 5-CNAC (8-(N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl)-amino-carpilic acid), enhancer żviluppat ġdid tal-assorbiment gastrointestinali tal-peptide. Din il-formulazzjoni orali ġdida ma ġiet sottomessa għall-approvazzjoni fl-ebda wieħed mill-Istati Membri tal-UE.

Preċedentement kien tqajjem tħassib dwar l-effikaċja ta' ċerti indikazzjonijiet, li wassal għal riferiment skont l-Artikolu 12 tad-Direttiva 75/319/KE (li jikkorrispondi għall-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE) fl-2000. Wara valutazzjoni tad-dejta disponibbli, is-CHMP (li qabel kien is-CPMP) adotta opinjoni fil-21 ta' Novembru 2002, dwar bilanċ favorevoli għall-benefiċċju/riskju ta' calcitonin injettabbli fl-indikazzjonijiet li ġejjin:

- il-prevenzjoni ta' telf akut ta' għadam minħabba immobilizzazzjoni f'daqqa bħal f'pazjenti bi ksur osteoporotiku reċenti
- il-marda ta' Paget
- iperkalċemija minn tumuri malinni

Għal calcitonin intranażali, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju kien ikkunsidrat favorevoli biss fi:

- it-trattament ta' osteoporozzi stabbilita ta' wara l-menopawsa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur tal-vertebri. Ma ntweriex tnaqqis fil-ksur tal-ġenbejn.

Fit-12 ta' Ġunju 2003 inħarġet Deciżjoni tal-Kummissjoni għal din il-proċedura ta' riferiment preċedenti.

It-tħassib dwar rabta possibbli bejn calcitonin u l-kanċer fil-prostata ġie mqajjem u kkunsidrat f'ħinijiet differenti. Madankollu, valutazzjoni tad-dejta disponibbli dak iż-żmien mill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti ma indikat l-ebda relazzjoni każwali. Il-kwistjoni madankollu nżammet taħt osservazzjoni mill-qrib.

F'Novembru 2010, kienu osservati sejbiet preliminari dwar is-sigurtà relatati mal-kanċer fil-prostata waqt żewġ provi kliniċi għall-formulazzjoni orali l-ġdida ta' calcitonin. Fuq il-bażi ta' din l-informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà, ir-Renju Unit talab l-opinjoni tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP), skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom calcitonin għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati.

Is-CHMP irreveda l-evidenza attwalment disponibbli tal-effikaċja għal perjodu qasir u fit-tul ta' calcitonin fl-indikazzjonijiet awtorizzati (skont id-Deċiżjoni tal-Kummissjoni tat-12 ta' Ġunju 2003), u l-informazzjoni dwar ir-riskju ta' kanċer b'calcitonin minn studji ta' qabel l-użu kliniku, provi kliniċi, rapporti spontanji ta' wara t-tqeghid fis-suq, studji farmakoepidemjoloġiċi u r-riċensjoni ppubblikata. Is-CHMP ikkunsidra wkoll informazzjoni pprovduta minn partijiet terzi matul il-proċedura ta' riferiment.

- **Effikaċja**

L-indikazzjonijiet attwalment awtorizzati skont l-eżitu tal-proċedura ta' riferiment preċedenti li kienet konkluża fl-2003, ġew eżaminati mill-ġdid fil-proċedura attwali.

Minbarra r-riċensjoni ppubblikata b'rabta mal-użu ta' calcitonin injettabbli għal iperkalċemija minn tumuri malinni, din l-indikazzjoni hija appoġġjata ulterjorment mill-użu stabbilit tiegħu fil-prattika klinika.

Fir-rigward tal-użu ta' calcitonin injettabbli fil-prevenzjoni ta' telf akut tal-għadam, l-evidenza tal-effikaċja hija bbażata fuq ir-riċensjoni ppubblikata. Is-CHMP aċċetta li giet ipprovduta xi evidenza tal-effikaċja f'din l-indikazzjoni, prinċipalment mill-istudju ta' Tsakalacos *et al.*

Għall-marda ta' Paget, l-evidenza tal-effikaċja hija bbażata fuq ir-riċensjoni ppubblikata ta' numru ta' studji żgħar, fejn fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, il-kura damet bejn 3-18-il xahar. Fuq il-bażi ta' din id-dejta, is-CHMP ikkonferma l-benefiċċji ta' calcitonin injettabbli fil-kura għal żmien qasir tal-marda ta' Paget.

L-indikazzjoni ta' prevenzjoni tal-ksur fl-osteoporozzi, hija appoġġjata mir-riżultati ta' studju double blind ta' daqs raġonevoli, ikkontrollat minn placebo, magħruf bħala l-istudju PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Dan l-istudju pivotali wera li doża waħda biss mid-dożi investigati - 200UI calcitonin/jum kienet assoċjata ma' effett statistikament sinifikanti, għalkemm għal din id-doża, ma nkisibx sinifikat statistiku meta kienu analizzati pazjenti li kellhom mill-anqas 2 ksur godda tal-vertebri. Minbarra n-nuqqas ta' rispons għad-doża, ir-riżultati ta' dan l-istudju huma limitati ulterjorment minn limitazzjonijiet metodoloġiċi importanti (nuqqas ta' aġġustament għal ittestjar multiplu u perċentwali għoli ħafna ta' pazjenti li ma komplewx l-istudju). Anki meta jiġu injorati dawn il-limitazzjonijiet, il-benefiċċju kliniku globali ta' calcitonin fl-osteoporozzi jidher li huwa modest ħafna, bi tnaqqis assolut ta' madwar 6% u 1.7% fil-pazjenti li kellhom ≥ 1 u ≥ 2 ksur vertebrali ġdid, rispettivament, meta mqabbel mal-pazjenti li ngħataw placebo.

- **Sigurtà**

Matul din il-proċedura, is-CHMP eżamina l-evidenza disponibbli dwar ir-riskju ta' kanċer bl-użu ta' calcitonin.

Ir-riżultati tal-akbar waħda mill-provi mwettqa b'calcitonin intranażali, l-istudju CT320 (magħruf ukoll bħala l-istudju PROOF), jipprovdu xi evidenza ta' riskju akbar ta' kanċer fil-grupp li ħa calcitonin meta mqabbel mal-placebo, għalkemm ir-riżultati rrapportati jonqsu milli jilhqqu sinifikat statistiku (riskju relattiv, 95%CI: 1.47 (0.91-2.36)).

Aktar evidenza ta' relazzjoni possibbli bejn calcitonin u r-riskju ta' kanċer hija pprovduta minn meta-analiżi ta' 17-il studju każwali, double blind u kkontrollat b'calcitonin intranażali mwettqa minn wieħed mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAHs). L-Odds Ratio (OR) għall-inċidenza ta' kanċer f'dawn il-provi fil-pazjenti kkurati b'calcitonin kien 1.61 (1.11-2.34).

Meta ġew inkluzi l-provi li fihom ma kinux irrapportati każi ta' tumuri malinni, l-OR stmat kien 2.12. Iż-żieda fir-riskju assolut ta' kanċer għall-pazjenti kkurati b'calcitonin meta mqabbel mal-placebo fil-provi intranażali kienet ta' 2.36%. It-tumuri malinni l-aktar irrapportati b'mod komuni f'dawn il-provi kienu karċinoma taċ-ċellola bażali u kanċer fis-sider.

Barra minn hekk, l-analiżi tal-mortalità żvelat li l-pazjenti kkurati b'calcitonin biss mietu b'kanċer waqt dawn il-provi, li jissuġġerixxi li calcitonin jaċċellera t-tkabbir tat-tumuri.

Aktar evidenza ta' relazzjoni pożittiva bejn calcitonin u l-kanċer kienet ipprovduta mill-analiżi ta' provi li twettqu dan l-aħħar bil-formulazzjoni orali l-ġdida ta' calcitonin. Tnejn minn dawn kienu studji dwar l-osteoartrite (C2301 u C2302), fejn il-pazjenti rċewew 0.8mg darbtejn kuljum. It-tielet wieħed kien l-istudju A2303, studju ta' fażi III bil-formulazzjoni orali l-ġdida ta' calcitonin, li twettaq fuq nisa ta' wara l-menopawsa li kellhom osteoporozī.

Fl-ewwel minn dawn it-tliet provi (studju C2301), kienet irrapportata żieda statistikament sinifikanti fir-riskju ta' kanċer fil-pazjenti kkurati b'calcitonin meta mqabbel mal-placebo (proporzjon tar-rata ta' incidenza 4.13 (1.67-10.19)). It-tumur malinn l-aktar irrapportat b'mod komuni f'dan l-istudju kien il-kanċer fil-prostata. Minħabba f'hekk, ġie implimentat programm post-hoc intensiv ta' skrinjar għall-kanċer tal-prostata għall-partecipanti rġiel kollha fiż-żewġ provi dwar l-osteoartrite. Iż-żieda fir-riskju ta' kanċer b'calcitonin fiż-żewġ provi l-oħra bil-formulazzjoni orali l-ġdida, ma kinitx proporzjon ta' rata ta' incidenza statistikament sinifikanti ta' 1.61 (0.81-3.16) u 1.10 (0.82-1.48) għall-istudji C2302 u A2303 rispettivament. L-ispjegazzjonijiet possibbli għal dawn ir-riżultati diskrepanti jinkludu d-doża aktar baxxa fil-prova dwar l-osteoporozī, u l-waqfien qabel iż-żmien tal-pazjenti rġiel u programm intensiv ta' skrinjar għall-kanċer tal-prostata fit-tieni prova dwar l-osteoartrite, li identifikat każijiet addizzjonali u li setgħet ħbiet żbilanċi possibbli ta' każijiet ta' kanċer tul il-gruppi differenti ta' kura f'dawn il-provi. Madankollu, fil-gruppi kollha kien hemm incidenza akbar ta' tumuri malinni rrapportati fil-pazjenti kkurati b'calcitonin meta mqabbel mal-placebo. Barra minn hekk, il-meta-analiżi tal-provi bil-formulazzjoni l-ġdida wriet żieda statistikament sinifikanti fil-proporzjon tar-rata ta' incidenza għall-pazjenti kkurati b'calcitonin, 1.33 (1.035-1.72), simili għaž-żieda osservata fil-provi intranażali. Fuq kollox, il-mortalità bil-kanċer reġgħet kienet konsiderevolment oġhla fil-pazjenti kkurati b'calcitonin f'dawn il-provi meta mqabbel mal-placebo; 7 każijiet (37.5%) meta mqabbel ma' 2 (10.5%).

Fir-rigward tal-kanċer tal-prostata, l-informazzjoni pprovduta dwar il-livelli tal-antigeni speċifiċi tal-prostata (PSA) mill-pazjenti rġiel kollha fl-ewwel żewġ studji dwar l-osteoartrite, C2301 u C2302, uriet li calcitonin m'għandux effett fuq il-livelli tal-PSA. Madankollu, l-analiżi tal-PSA waħidha hija ta' valur limitat minħabba li huwa magħruf li fatturi oħrajn minbarra l-kanċer tal-prostata jistgħu jinfluwenzaw il-valuri tal-PSA u ma tistax tispjega l-incidenza oġhla ta' kanċer tal-prostata fil-pazjenti kkurati b'calcitonin. Numru ta' studji ppubblikati li jużaw linji ta' ċelloli tal-kanċer tal-prostata u mudelli tal-annimali ssuġġerew ukoll rwol għal calcitonin fil-progressjoni tal-kanċer tal-prostata. Għalkemm dawn l-istudji f'izolament, sa issa kienu kkunsidrati bħala mhux suffiċjenti sabiex tiġi stabbilita relazzjoni kawżali minħabba xi limitazzjonijiet importanti u n-nuqqas ta' kwalunkwe evidenza robusta ta' riskju fil-bniedem, huma jassumu sinifikat ġdid fid-dawl tad-dejta iżjed riċenti mill-provi kliniċi dwar calcitonin.

Ġiet analizzata wkoll id-dejta mid-database tal-farmakoviġilanza ta' Sanofi-Aventis u d-Database Globali dwar is-Sigurtà ta' Novartis sabiex jiġu identifikati l-każijiet kollha li jimmappjaw għan-Neoplażmi beninni, malinni u sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) mhux speċifikata. Minħabba li l-maġġoranza tal-każijiet ma tantx huma ddokumentati, mhuwiex possibbli li tiġi stabbilita l-kawżalità għal avveniment avvers bħalma huwa l-kanċer fuq il-baži biss ta' rapporti spontanji.

Il-konsistenza tar-riżultati fil-provi orali u intranażali tissuggerixxi li l-avvenimenti rrapportati huma assoċjati b'mod kawżali ma' calcitonin. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' kanċer irrapportati fil-provi dwar calcitonin seħħew wara 12-il xahar ta' kura. Spjegazzjoni possibbli, għaż-żmien relattivament qasir ta' bidu hija li calcitonin jipromwovi l-progressjoni tat-tumur pjuttost milli onkoġenesi, kif kien issuġġerit ukoll fir-riċensjoni ppubblikata li tindirizza r-rwol ta' calcitonin fil-kanċer tal-prostata. Madankollu, minkejja l-probabbiltà li calcitonin huwa involut fil-promozzjoni tal-kanċer, il-mekkaniżmu eżatt li jista' jispjega l-inkidenza akbar ta' tumuri malinni fil-pazjenti kkurati b'calcitonin ma għiex spjegat għal kollox.

It-tnaqqis fl-użu ta' calcitonin matul l-aħħar snin jissuggerixxi li f'it hemm possibbiltà li tiġi investigata aktar ir-relazzjoni permezz ta' studji epidemjoloġiċi, li fi kwalunkwe każ ikunu diffiċili sabiex isiru u jiġu kkontrollati adegwament għall-confounders kollha possibbli għall-kanċer.

B'mod ġenerali, jidher li hemm evidenza suffiċjenti u konsistenti mill-provi intranażali u orali ta' calcitonin, li calcitonin huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' kanċer. Dan huwa probabbilment l-aktar dovut għall-aċċelerazzjoni tat-tkabbir tat-tumuri, li għet issuġġerita wkoll fil-letteratura ppubblikata.

Konkluzjoni ġenerali

- Kura tal-osteoporozī sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali (formulazzjoni intranażali)

Id-dejta limitata dwar l-effikaċja f'din l-indikazzjoni trid tiġi bbilanċjata kontra ż-żieda fir-riskju ta' kanċer kif muri fl-analiżi tal-provi b'calcitonin. Il-konsistenza tal-evidenza tul id-dejta mill-provi kliniċi, tipprovdi evidenza qawwija ta' relazzjoni kawżali. Għalkemm hemm xi incertezza dwar id-daqs veru ta' dan ir-riskju li jidher li huwa differenti tul il-provi differenti, ir-riskju relattiv huwa konsistentement oġġla fil-pazjenti kkurati b'calcitonin meta mqabbel mal-placebo.

Meta wieħed iqis l-evidenza limitata ta' effikaċja, ir-riskju ta' kanċer assoċjat mal-użu ta' calcitonin, u l-perjodu twil ta' kura meħtieġ għal din l-indikazzjoni, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-formulazzjoni intranażali ta' calcitonin għall-kura tal-osteoporozī sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali, li hija l-unika indikazzjoni għal din l-għamla farmaċewtika, huwa kkunsidrat bħala negattiv.

- Kura tal-marda ta' Paget (formulazzjoni injettabbli)

Kif intqal qabel, l-effikaċja ta' calcitonin fil-kura tal-marda ta' Paget hija limitata u hija parzjalment validata mill-użu magħruf sewwa tiegħu u l-plawsibbiltà farmakoloġika tiegħu.

Fid-dawl tat-tħassib dwar is-sigurtà, is-CHMP kien tal-fehma li kien meħtieġ li tiġi limitata l-popolazzjoni fil-mira għal din l-indikazzjoni. Minħabba li jeżistu tipi ta' kura alternattivi f'din l-indikazzjoni, is-CHMP qabel li l-użu ta' calcitonin fil-marda ta' Paget għandu jkun limitat għal 3 xhur, u f'dawk il-pazjenti biss li ma jirrispondux għal tipi ta' kura alternattivi jew li għalihom dawn it-tipi ta' kura ma jkunux adatti, pereżempju dawk b'indeboliment sever tal-kliwi. F'ċirkostanzi eċċezzjonali, pereżempju f'pazjenti bi ksur patoloġiku imminenti, is-CHMP qabel li l-perjodu tal-kura jista' jiġi estiż sa massimu rakkomandat ta' 6 xhur. Intlaħaq qbil ukoll li f'dawn il-pazjenti tista' tiġi kkunsidrata kura mill-ġdid perjodika billi jitqiesu l-benefiċċji potenzjali u l-assoċjazzjoni ta' kanċer bl-użu ta' calcitonin fuq perjodu fit-tul.

- Prevenzjoni ta' telf akut ta' għadam minħabba immobilizzazzjoni f'daqqa bħal f'pazjenti bi ksur osteoporotiku reċenti (formulazzjoni injettabbli)

Teżisti biss evidenza limitata tal-effikaċja f'din l-indikazzjoni. Madankollu, in-natura għal żmien qasir tal-użu intiż ta' calcitonin f'dawn il-pazjenti huwa mistenni li jnaqqas ir-riskju potenzjali ta' kanċer, u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa kkunsidrat bħala pożittiv, iżda t-tul

tal-kura għandu jkun limitat. Huwa rakkomandat li t-tul tal-kura jkun ta' ġimagħtejn u fl-ebda każ ma jaqbeż 4 ġimgħat.

- Kura ta' iperkalċemija minn tumuri malinni (formulazzjoni injettabbli)

L-effikaċja ta' calcitonin għal din l-indikazzjoni hija appoġġjata mill-użu stabbilit ta' calcitonin fil-prattika klinika. Meta titqies in-natura tal-indikazzjoni fis-sitwazzjoni ta' kanċer avanzat, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni huwa xorta waħda kkunsidrat bħala wiehed pożittiv.

Miżuri ta' Minimizzazzjoni tar-Riskju

Sabiex jinżamm bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-indikazzjonijiet tal-formulazzjoni injettabbli tal-prodotti li fihom calcitonin, is-CHMP irrakkomanda bidliet fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott, l-aktar fir-rigward tar-riskju ta' kanċer.

Is-CHMP approva wkoll komunikazzjoni, jiġifieri Dear Healthcare Professional Communication (DHPC), sabiex jikkomunika l-eżitu tal-valutazzjoni preżenti.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-formulazzjonijiet injettabbli li fihom calcitonin, indikati fil-kura tal-marda ta' Paget, iperkalċemija minn tumuri malinni u għall-prevenzjoni ta' telf akut ta' għadam minhabba immobilizzazzjoni f'daqqa, jibqa' pożittiv f'kundizzjonijiet ta' użu normali, soġġett għar-restrizzjonijiet fl-indikazzjoni (għall-marda ta' Paget), il-limitazzjoni tat-tul tal-kura u t-twissijiet li għandhom jiġu introdotti fl-infurmazzjoni dwar il-prodott.

Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-formulazzjoni intranażali li fiha calcitonin indikata għall-kura tal-osteoporozzi, m'għadux aktar pożittiv taħt ċirkostanzi ta' użu normali u jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq korrispondenti.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni, l-MAH(s) għandhom jipprovdu dejta kkontrollata ġdida b'mod każwali li tkun kapaċi turi b'mod robust li l-benefiċċji tal-medicini li fihom calcitonin huma akbar mir-riskji tagħhom f'pazjenti b'osteoporozzi u meta titqies iż-żieda fir-riskju ta' kanċer u tal-mortalità b'kanċer assoċjata mal-użu fuq perjodu fit-tul ta' calcitonin.

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni u tar-rakkomandazzjonijiet tas-CHMP matul il-laqgħa tas-CHMP ta' Lulju 2012, fit-8 ta' Awwissu waslet talba għal eżaminazzjoni mill-ġdid mingħand wiehed mill-MAHs Therapicon, li kien involut fil-proċedura ta' riferiment. Ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid waslu fit-22 ta' Settembru 2012. L-eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP kienet relatata mal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju tal-formulazzjoni intranasali ta' calcitonin fl-indikazzjoni "*kura tal-osteoporozzi sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali*".

Il-punti xjentifiċi ta' nuqqas ta' qbil ipprezentanti fir-raġunijiet dettaljati tal-MAHs inkludew aspetti tal-effikaċja, aspetti tas-sigurtà fir-rigward tar-riskju ta' kanċer (kwistjonijiet mhux kliniċi, farmakoviġilanza u statistiċi) u valutazzjoni ġenerali tal-benefiċċju-riskju. Il-konkluzjonijiet tas-CHMP b'rispons għal dawn il-punti mqajma mill-MAH huma mogħtija hawn taħt.

Is-CHMP ikkonsulta wkoll lil grupp ta' esperti fis-6 ta' Novembru 2012 sabiex jikseb il-fehma tagħhom dwar għadd ta' kwistjonijiet.

- Aspetti dwar l-effikaċja

Is-CHMP jaqbel li l-istudju PROOF jipprovdi appoġġ għall-effikaċja fir-rigward tar-rati ta' ksur vertebrali fil-grupp tad-doża ta' 200 IU li jikkorrespondi għal valur-p ta' 0.032 u mingħajr ebda

tibdil statistikament sinifikanti fil-gruppi tad-doži l-baxxi (100 IU) u oghla (400 IU). Madankollu, kif gie konkluz preċedentament mis-CHMP, hemm tħassib fir-rigward tan-nuqqas ta' rispons għad-doża f'dan l-istudju kif ukoll fir-rigward ta' limitazzjonijiet metodoloġiċi oħrajn.

L-MAH argumenta li t-titjib tad-densità tal-minerali tal-għadam (BMD) jissottovaluta l-effikaċja tal-ksur. Is-CHMP qies li l-BMD, għadu meqjus bħala markatur surrogat importanti, li intwera li għandu żieda modesta iżda statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-placebo.

- Aspetti dwar is-sigurtà

L-MAH indirizza għadd ta' kwistjonijiet mhux kliniċi, ta' farmakovigilanza u statistiċi fir-rigward tal-valutazzjoni min-naħa tas-CHMP tar-riskju ta' kanċer bl-użu ta' prodotti mediċinali li fihom calcitonin.

Aspetti mhux kliniċi

Is-CHMP huwa tal-fehma li mhuwiex possibbli li tintlaħaq konkluzjoni dwar l-assoċjazzjoni bejn calcitonin u l-progressjoni għal kanċer mir-riżultati tal-istudji *in vitro* mhux kliniċi ppubblikati. Id-dejta tissuggerixxi li hemm xi relazzjoni għal kanċer tal-prostata iżda mhuwiex possibbli li dawn ir-riżultati jiġu ġeneralizzati. L-istudji mhux kliniċi l-aktar rilevanti huma l-assaġġi tal-karċinoġeniċità kroniċi fil-firien u fil-ġrieden u dawn mhumix konklussivi fir-rigward tal-potenzjal karċinoġeniku ta' calcitonin.

Kwistjonijiet statistiċi (meta-analiżi)

L-MAH qajjem ukoll xi punti dwar dgħufijiet metodoloġiċi tal-meta-analiżi tas-17-il studju dwar calcitonin intranasali u pprova analiżi mill-ġdid tad-dejta. L-MAH jargumenta li l-istudji inklużi fil-meta-analiżi ma kellhomx dikjarazzjoni ta' PICO (popolazzjoni, intervent, tqabbi u riżultat) definita. Is-CHMP innota li xi meta-analiżi xprunati minn sinjal tas-sigurtà sejrini dejjem ikunu, skont id-definizzjoni, imwettqa post-hoc, l-oġgettiv ta' tali analiżi jkun li kwantitament tiġi eliminata ħsara potenzjali għall-pazjenti. Għal dan il-għan, il-metodoloġija użata tqieset li hija suffiċjenti mis-CHMP.

L-MAH jiddubita wkoll il-validità tal-evidenza tal-provi kliniċi disponibbli li ssostanzjaw l-effikaċja tal-prodott, billi argumenta li l-evidenza mhijiex valida għas-sigurtà minħabba fatturi li jgerfxu. Filwaqt li dan l-argument jista' jkun wieħed validu għal studji osservazzjonali, is-CHMP huwa tal-fehma li bias potenzjali fi provi kliniċi każwali li jista' jiffavorixxi waħda mill-fergħat ta' kura mhuwiex probabbli, minħabba li l-proċedura ta' għażla b'mod każwali tipprovdi b'mod suffiċjenti gruppi bbilancjati sew. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li hemm evidenza ta' riskju miżjud ta' kanċer fost dawk esposti, b'xi grad ta' konsistenza – b'mod speċjali fost l-istudji ikbar.

L-MAH jikkunsidra li l-eskluzjoni ta' erba' studji mill-meta-analiżi li fihom ma gie osservat ebda każ ta' kanċer, ma għandhiex bażi. Filwaqt li huwa rikonossut mis-CHMP li l-inklużjoni jew l-eskluzjoni ta' provi singoli sejrini jaġġustaw l-odds ratio (OR) ġenerali f'direzzjonijiet differenti, huwa rikonossut li huwa raġonevoli li titwettaq lista ta' analiżi tas-sensittività sabiex tiġi vvalutata r-robustezza tar-riżultati. Id-differenzi mhumix meqjusin li huma konvinċenti biżżejjed sabiex jibdlu l-konkluzjoni preċedenti tas-CHMP fir-rigward ta' riskju miżjud ta' kanċer bi prodotti mediċinali li fihom calcitonin.

L-MAH għandu dubju dwar ir-riżultati tal-meta-analiżi minħabba l-użu ta' mudelli b'effett fiss fil-preżenza tal-eteroġenità. Is-CHMP iqis li filwaqt li dan l-argument jista' jkun wieħed validu għall-meta-analiżi mwettqa fuq l-istudji bil-formolazzjonijiet orali, ma jistax jiġi appoġġat fl-analiżi bil-provi intranasali kollha, fejn ma hemm ebda eteroġenità ċara osservata. Barra minn hekk, lil hinn minn kull diskussjoni dwar jekk is-sinifikat statistiku jintlaħaqx jew le f'xi każijiet, hemm tendenza

evidenti, konsistenti u ċara ta' riskju miżjud ta' kanċer. F'dan l-ambjent, is-sinifikat statistiku huwa megħlub mir-rilevanza klinika.

Qiegħed jiġi indikat ukoll mill-MAH li jintuża l-OR stmat tal-punt, li huwa aktar probabbli li jipprovdi riżultat sinifikanti mill-RR korrespondenti. Madankollu, is-CHMP kien tal-fehma li minkejja jekk jintużax OO jew RR, is-sinjal huwa wieħed apparenti li saħansitra jista' jiġi vvalutat parzjalment billi saħansitra jitqiesu r-rati mhux irfinuti. L-inkonsistenza fl-istatistiċi sommarji mogħtija hija rikonossuta mis-CHMP, iżda l-impatt fuq l-interpretazzjoni ġenerali għandha titqies bħala marginali jew mhux eżistenti.

L-MAH jiddiskuti wkoll in-nuqqas ta' kawżalità bbażata fuq il-kriterji Bradford-Hill, li ġew ikkunsidrati u vvalutati. Madankollu ebda wieħed mill-argumenti ppreżentati ma jirrifjuta l-konklużjoni miksuba mir-riżultati tal-istudji intranasali (u orali), u dan jissuġġerixxi li hemm riskju miżjud ta' kanċer assoċjat mal-użu ta' calcitonin.

Farmakoviġilanza

L-MAH iddiskuta l-għadd baxx ta' każijiet spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' kanċer irrapportati b'calcitonin. Is-CHMP innota li rapportar baxx mhuwiex mistenni f'din is-sitwazzjoni partikolari fejn l-episodju taħt skrutinju (jiġifieri tumuri malinni), mhuwiex mhux komuni fil-popolazzjoni fil-mira li inkella kienet tircievi għadd ta' medikazzjonijiet konkometanti, fejn ir-riskju jiżdied maż-żmien u jagħmilha ferm improbbli għat-tobba li jistabilixxu relazzjoni possibbli. Fattur ieħor li jista' jispjega rata ta' rapportar baxxa huwa l-fatt li calcitonin ilu awtorizzat għal kważi 40 sena. Għaldaqstant, in-numru skars ta' każijiet ta' kanċer f'pazjenti li huma jew li ġew ikkurati b'calcitonin li jinstabu f'databases globali tas-sigurtà ma jstgħux iwasslu għal xi konklużjoni, prinċipalment meta bbilanċjat kontra dejta li tkun ġejja minn provi kliniċi.

- Valutazzjoni ġenerali tal-benefiċċju-riskju

Kif imsemmi qabel, huwa maqbul li l-istudju PROOF juri effikaċja modesta ta' calcitonin fit-tnaqqis tar-riskju ta' ksur vertebrali. Madankollu, l-evidenza l-ġdida relatata mar-riskju ta' kanċer għandha impatt fuq il-profil tas-sigurtà tal-mediċini li fihom calcitonin.

Mill-meta-analiżi tal-istudji ta' calcitonin intranasali, id-dejta tindika żieda fir-riskju ta' kanċer f'pazjenti kkurati b'calcitonin intranasali meta mqabbel ma' placebo. Kif mistenni, ir-riskju ta' kanċer jiżdied meta jiġu esklużi l-erba' studji mingħajr episodji. Din id-dejta hija wkoll appoġġjata mill-meta-analiżi tat-3 studji (C2301, C2302 and A2303) mwettqa bil-formolazzjonijiet orali.

Meta jiġu rikonossuti l-limitazzjonijiet potenzjali tal-provi kliniċi inklużi fl-analiżi, ir-riskju miżjud osservat ta' kanċer jeħtieġ li jkun ibbilanċjat kontra l-benefiċċju modest ta' calcitonin.

Konklużjoni ġenerali tal-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

L-ambitu tal-eżaminazzjoni mill-ġdid kien il-benefiċċju/riskju ta' formolazzjoni intranasali ta' prodotti mediċinali li fihom calcitonin fl-indikazzjoni ta' "kura tal-osteoporozzi sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali".

Fuq il-bażi tat-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' prodotti mediċinali intranasali li fihom calcitonin, u wara li giet ikkunsidrata l-opinjoni tal-laqgħa tal-Esperti Ad-Hoc, is-CHMP ikkonferma l-konklużjoni inizjali tiegħu li l-effikaċja limitata f'din l-indikazzjoni teħtieġ li tiġi bbilanċjata kontra l-evidenza minn provi kliniċi għal riskju miżjud ta' kanċer b'użu fit-tul ta' calcitonin.

Meta tiġi kkunsidrata l-evidenza limitata tal-effikaċja, ir-riskju ta' kanċer bl-użu ta' calcitonin, u l-ammont ta' żmien fit-tul tal-kura meħtieġa għal din l-indikazzjoni, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-

riskju għall-formulazzjoni intranasali ta' calcitonin għall-kura tal-osteoporozī sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali, li hija l-unika indikazzjoni għal din l-għamla farmaċewtika, hija meqjusa li hija negattiva.

Għaldaqstant, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' formulazzjoni intranasali li fiha calcitonin indikata għall-kura tal-osteoporozī mhijiex aktar pożittiva taħt kundizzjonijiet normali ta' użu u jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq korrispondenti.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni, l-MAH(s) għandhom jipprovdu dejta kkontrollata b'mod każwali ġdida li tkun tista' turi b'mod robust li l-benefiċċji ta' mediċini li fihom calcitonin huma akbar mir-riskji tagħhom f'pazjenti b'osteoporozī filwaqt li jitqies ir-riskju miżjud ta' kanċer u tal-mortalità b'kanċer assoċjati mal-użu fit-tul ta' calcitonin.

Raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali injettabbli li fihom calcitonin

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment magħmul skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-mediċini li fihom calcitonin;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-mediċini li fihom calcitonin, b'mod partikolari d-dejta ġdida rigward ir-riskju ta' kanċer.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li d-dejta mill-istudji kliniċi tipprovdi evidenza għal żieda fir-riskju ta' kanċer b'użu fit-tul ta' calcitonin.
- Il-Kumitat għalhekk ikkunsidra l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti injettabbli li fihom calcitonin taħt kundizzjonijiet ta' użu normali f'kull waħda mill-indikazzjonijiet awtorizzati u kkonkluda li:
 - għall-kura tal-marda ta' Paget, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv sakemm il-perjodu tal-użu jiġi limitat għal 3 xhur u f'dawk il-pazjenti biss li ma jirrispondux għal tipi ta' kura alternattivi jew li għalihom dawk it-tipi ta' kura ma jkunux adatti, pereżempju dawk b'indeboliment sever tal-kliewi. It-tul tal-kura jista' jiġi estiż sa massimu ta' 6 xhur taħt ċirkostanzi eċċezzjonali u tista' tiġi kkunsidrata kura mill-ġdid perjodika.
 - għall-prevenzjoni ta' telf akut ta' għadam minħabba immobilizzazzjoni f'daqqa bħal f'pazjenti bi ksur osteoporotiku reċenti, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv bil-kundizzjoni li l-perjodu tal-użu jiġi limitat għal ġimagħtejn, u fl-ebda każ ma jaqbeż 4 ġimgħat.
 - għall-kura ta' iperkalċemija minn tumuri malinni, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv bil-kundizzjoni li t-tul tal-kura jiġi limitat għall-iqsar żmien possibbli u billi tintuża d-doża minima effettiva
- Il-Kumitat ħass li sabiex jinżamm bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-indikazzjonijiet ta' hawn fuq, għandhom jiġu inklużi bidliet addizzjonali fl-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.2 Pożoloġija u mod ta' kif jingħata, sezzjoni 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu u sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa) rigward ir-riskju ta' kanċer.

Għalhekk, il-Kumitat irrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom calcitonin (formulazzjonijiet injettabbli) skont it-tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stipulat fl-Anness III tal-Opinjoni tas-CHMP.

Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti mediċinali intranażali li fihom calcitonin

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment magħmul skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-mediċini li fihom calcitonin;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-mediċini li fihom calcitonin, b'mod partikolari d-dejta ġdida rigward ir-riskju ta' kanċer.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li d-dejta mill-istudji kliniċi tipprovdi evidenza għal żieda fir-riskju ta' kanċer b'użu fit-tul ta' calcitonin.
- Fid-dawl tal-valutazzjoni preċedenti u fin-nuqqas ta' dejta ġdida dwar l-effikaċja, il-Kumitat ikkunsidra li l-mediċini intranażali li fihom calcitonin jistgħu jkunu effettivi fil-kura ta' osteoporozzi stabbilita ta' wara l-menopawsa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali. Madankollu, l-evidenza tal-effikaċja ta' mediċini intranasali li fihom calcitonin f'din l-indikazzjoni tibqa' limitata.
- Il-Kumitat ikkunsidra wkoll li f'pazjenti b'osteoporozzi, il-kura b'calcitonin intranażali trid tingħata għal perjodu fit-tul.
- Minhabba t-tħassib ġdid dwar is-sigurtà b'rabta mar-riskju ta' kanċer fl-użu għal perjodu fit-tul u l-effikaċja limitata ta' calcitonin fil-kura tal-osteoporozzi, il-Kumitat huwa tal-opinjoni li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-formulazzjonijiet intranażali ta' prodotti mediċinali li fihom calcitonin mhuwiex pożittiv taht kundizzjonijiet ta' użu normali.

Għalhekk il-Kumitat irrakkomanda s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-formulazzjoni intranażali ta' calcitonin.

Il-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq huma ppreżentati fl-Anness IV tal-Opinjoni.