

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og årsager til

ændring af betingelserne i markedsføringstilladelserne for

injektionsformuleringer af calcitonin

og

suspendering af markedsføringstilladelserne for de intranasale

formuleringer af calcitonin

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder calcitonin (se bilag I)

Calcitonin er et hypocalcæmisk stof, der udskilles fra thyreoidea. Dens hypocalcæmiske egenskaber fremmes primært ved hjælp af inhibering af osteoklast-fremmet knogleresorption.

Parenteral formulering af calcitonin blev første gang godkendt i Europa i 1973. Siden 1987 har calcitonin også været tilgængeligt som en intranasal formulering. Calcitonin er i dag autoriseret i de fleste EU-medlemslande.

Injektions-calcitonin er tilgængeligt som opløsning til injektion eller infusion med 50, 10 eller 200 internationale enheder pr. ml (IE/ml). Én IE svarer til ca. 0,2 µg syntetisk lakse-calcitonin. Produktet kan indgives intramuskulært, subkutant eller intravenøst. Den intranasale formulering fås som 100 eller 200 internationale enheder pr. ml (IE/ml).

Senest er udviklet en ny oral formulering af calcitonin, der består af peptidhormonet og 5-CNAC (8-(N-2-hydroxy-5-chlorbenzoyl)-aminocaprylsyre), en nyudviklet fremmer af mavetarm-peptidabsorption. Denne nye orale formulering er ikke indleveret til godkendelse i noget af EU-medlemslandene.

Der er tidligere rejst bekymring for virkningen af visse indikationer, der resulterede i en indbringelse under artikel 12 i direktiv 75/319/EF (svarende til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF) i 2000. Efter gennemgang af de tilgængelige data vedtog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) (tidligere CPMP) en udtalelse 21. november 2002 om et gunstigt benefit/risk-forhold for injektions-calcitonin på grundlag af følgende indikationer:

- forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering, såsom hos patienter med nylige osteoporotiske frakturer
- Pagets sygdom
- hypercalcæmi ved malignitet.

For intranasal calcitonin blev benefit/risk-forholdet kun vurderet gunstigt ved:

- behandlingen af etableret postmenopause-osteoporose for at reducere risikoen for vertebralfrakturer. En reduktion af hoftefrakturer er ikke blevet påvist.

En afgørelse fra Kommissionen i forbindelse med denne tidligere indbringelsesprocedure blev udstedt den 12. juni 2003.

Bekymringer for en mulig forbindelse mellem calcitonin og prostatacancer er blevet rejst og vurderet på forskellige tidspunkter. Gennemgang af tilgængelige data på det tidspunkt ved nationale kompetente myndigheder antydede ingen årsagssammenhæng. Denne sag blev dog holdt under tæt overvågning.

I november 2010 blev præliminære fund i forbindelse med prostatacancer observeret i to kliniske undersøgelser for den nye orale formulering af calcitonin. På grundlag af denne nye sikkerhedsinformation anmodede Det Forenede Kongerige om en udtalelse fra Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder calcitonin, bør opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage.

CHMP gennemgik den aktuelt tilgængelige evidens for calcitonins kort- og langtidsvirkning i de godkendte indikationer (som de forelå ved Kommissionens afgørelse af 12. juni 2003) og oplysningerne om risikoen for cancer fra calcitonin ud fra prækliniske undersøgelser, kliniske undersøgelser, spontane indberetninger efter markedsføring, farmakoepidemiologiske undersøgelser og offentliggjort litteratur. CHMP vurderede også information, der blev leveret af tredjepart under indbringelsesproceduren.

- **Virkning**

De indikationer, der aktuelt var godkendt på tidspunktet for den tidligere indbringelsesprocedures udfald, der blev afsluttet i 2003, blev på ny gennemgået i den aktuelle procedure.

Ud over den offentliggjorte litteratur i forbindelse med anvendelsen af injektions-calcitonin til hypercalcæmi ved malignitet er denne indikation yderligere understøttet af dens etablerede anvendelse i klinisk praksis.

Med hensyn til anvendelsen af injektions-calcitonin til forebyggelse af akut knogletab er evidensen for virkning baseret på offentliggjort litteratur. CHMP accepterede, at nogen evidens for virkning i denne indikation er blevet fremlagt, først og fremmest i undersøgelsen af Tsakalacos *et al.*

For Pagets sygdom er evidensen for virkning baseret på offentliggjort litteratur om et antal små undersøgelser, hvor behandlingsperioden i de fleste tilfælde var 3-18 måneder. På baggrund af disse data fastslog CHMP injektions-calcitonins fordele i behandlingen af Pagets sygdom på kort sigt.

Indikationen for forebyggelse af fraktur ved osteoporose understøttes af resultater fra en placebo-kontrolleret, dobbeltblind undersøgelse af rimelig størrelse, kendt som PROOF-undersøgelsen ("Prevent Recurrence Of Osteoporosis Fractures"). Denne hovedundersøgelse viste, at kun én af de undersøgte doser - 200 IE calcitonin/dag - kunne relateres til en statistisk signifikant virkning, selvom statistisk signifikans ved denne dosis ikke blev opnået ved analyse af patienter med mindst to nye vertebralfrakturer. Ud over manglen på en dosis-respons begrænses resultaterne af denne undersøgelse af vigtige metodologiske begrænsninger (mangel på justering for multiple test og en meget høj andel af patienter, der afbrød undersøgelsen). Selv når der ses bort fra disse begrænsninger, synes den samlede kliniske fordel ved calcitonin til osteoporose at være meget beskeden, med en absolut reduktion på ca. 6 % og 1,7 % hos patienter med hhv. ≥ 1 og ≥ 2 nye vertebralfraktur(er) sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo.

- **Sikkerhed**

Under denne procedure gennemgik CHMP den tilgængelige evidens for cancerrisikoen ved anvendelse af calcitonin.

Resultaterne fra den største af undersøgelserne, der blev udført med intranasal calcitonin, CT320-undersøgelsen (også kendt som PROOF-undersøgelsen), tilvejebringer nogen evidens for en forøget cancerrisiko i calcitonin-armen sammenlignet med placebo, selvom de rapporterede resultater ikke opnår statistisk signifikans (relativ risiko, 95 % CI: 1.47 (0,91-2,36)).

Yderligere evidens for en mulig forbindelse mellem calcitonin og cancerrisikoen er tilvejebragt af en meta-analyse af 17 randomiserede, kontrollerede, dobbeltblinde undersøgelser med intranasal calcitonin, udført af en af indehaverne af markedsføringstilladelserne. Odds ratio (OR) for forekomsten af cancer i disse undersøgelser hos patienter, der blev behandlet med calcitonin, var 1,61 (1,11-2,34). Når man medregner undersøgelser, hvor ingen tilfælde af malignitet var

indberettet, er OR 2,12. Stigningen i absolut cancerrisiko for patienter, der blev behandlet med calcitonin, sammenlignet med placebo i de intranasale undersøgelser, var 2,36 %. De almindeligst rapporterede maligniteter i disse undersøgelser var basalecellecarcinom og brystcancer.

Derudover afslørede mortalitetsanalysen, at kun patienter, der blev behandlet med calcitonin, døde af cancer under disse undersøgelser, hvilket antyder, at calcitonin fremmer tumurvækst.

Yderligere evidens for en positiv forbindelse mellem calcitonin og cancer blev tilvejebragt fra analysen af nyligt gennemførte undersøgelser med den nye orale calcitonin-formulering. To af disse var osteoarthritis-undersøgelser (C2301 og C2302), hvor patienter fik 0,8 mg to gange dagligt. Den tredje var A2302-undersøgelsen, en fase III-undersøgelse med den nye orale calcitonin-formulering, gennemført hos postmenopausale kvinder med osteoporose.

I den første af disse undersøgelser (undersøgelse C2301) blev en statistisk signifikant, forøget cancerrisiko rapporteret hos patienter, der blev behandlet med calcitonin, sammenlignet med placebo (forekomstrate-forhold 4,13 (1,67-10,19)). Den mest almindelige rapporterede malignitet i denne undersøgelse var prostatacancer. Som følge heraf blev et intensivt, post-hoc-screeningsprogram for prostatacancer gennemført for alle mandlige deltagere i de to osteoarthritis-undersøgelser. Den forøgede cancerrisiko med calcitonin i de to andre undersøgelser med den nye orale formulering var ikke statistisk signifikant med et forekomstrate-forhold på 1,61 (0,81-3,16) og 1,10 (0,82-1,48) hhv. for C2302- og A2303-undersøgelserne. Mulige forklaringer på disse diskrepante resultater omfatter den lavere dosis i osteoporose-undersøgelsen, den præmature afbrydelse af mandlige patienter og et intensivt screeningsprogram for prostatacancer i den anden osteoarthritis-undersøgelse, som identificerede yderligere tilfælde og kan have maskeret mulig ubalance i cancertilfælde over de forskellige behandlingsarme i disse undersøgelser. I disse undersøgelser var der imidlertid en højere forekomst af maligniteter, der blev rapporteret hos calcitonin-behandlede patienter, sammenlignet med placebo. Yderligere viste metaanalysen af undersøgelserne med den nye formulering en statistisk signifikant forøgelse i forekomstrate-forholdet for patienter, der blev behandlet med calcitonin, 1,33 (1,035-1,72), i lighed med den observerede forøgelse under de intranasale undersøgelser. Vigtigt var det igen, at cancer mortaliteten var betydelig højere hos calcitonin-behandlede patienter i disse undersøgelser, sammenlignet med placebo: 7 tilfælde (37,5 %) sammenlignet med 2 (10,5 %).

For så vidt angår prostatacancer viste de fremlagte oplysninger om prostataspecifikke antigenniveauer (PSA) fra alle mandlige patienter i de første to osteoarthritis-undersøgelser C2301 og C2302, at calcitonin ikke har en virkning på PSA-niveauer. PSA-analysen er dog af begrænset værdi, da det er kendt, at andre faktorer end prostatacancer kan påvirke PSA-niveauer og ikke kan forklare den højere forekomst af prostatacancer hos patienter, der blev behandlet med calcitonin. En række offentliggjorte undersøgelser, hvori der anvendtes prostatacancer cellelinjer og dyremodeller, har også antydnet, at calcitonin spiller en rolle i progressionen af prostatacancer. Selvom disse undersøgelser alene blev betragtet som utilstrækkelige til at etablere en årsagsforbindelse på grund af nogle vigtige begrænsninger og manglen på en solid evidens for risiko hos mennesker, får de en ny betydning i lyset af de nyere data fra de kliniske undersøgelser med calcitonin.

Data fra Sanofi-Aventis' lægemiddelovervågningsdatabase og Novartis Global Safety Database blev også analyseret for at identificere alle tilfælde med tilknytning til Neoplasms benigne, maligne og uspecificerede organklasser (SOC). I betragtning af, at flertallet af tilfælde er meget sparsomt dokumenteret, er det ikke muligt at etablere kausalitet for en uønsket hændelse, såsom cancer, udelukkende baseret på spontane rapporter.

Resultaternes konsistens i de orale og intranasale undersøgelser antyder, at de rapporterede hændelser er kausalt relateret til calcitonin. Flertallet af de rapporterede cancertilfælde i calcitonin-undersøgelserne indtraf efter 12 måneders behandling. En mulig forklaring på den relativt korte tid for angrebet er, at calcitonin fremmer tumorprogression snarere end onkogenese, som det også er foreslået i den offentliggjorte litteratur, der omhandler calcitonins rolle ved prostatacancer. Trods sandsynligheden for, at calcitonin er involveret i cancerfremme, er den nøjagtige mekanisme, der kan forklare den forøgede forekomst af malignitet hos calcitonin-behandlede patienter, imidlertid ikke fuldt ud belyst.

Den aftagende anvendelse af calcitonin i løbet af de seneste år tyder på, at der er begrænset tilskyndelse til yderligere at undersøge forbindelsen ved hjælp af epidemiologiske undersøgelser, som under alle omstændigheder ville være vanskelige at gennemføre og passende kontrollere for alle mulige konfunderende faktorer for cancer.

Samlet synes der at være tilstrækkelig og konsistent evidens fra de intranasale og orale calcitonin-undersøgelser for, at calcitonin er forbundet med en forøget cancerrisiko. Dette skyldes højst sandsynligt acceleration i tumorvækst, som også er foreslået i den offentliggjorte litteratur.

Samlet konklusion

- Behandling af osteoporose for at reducere risikoen for vertebralfrakturer (intranasal formulering)

De begrænsede virkningsdata i denne indikation skal balanceres mod en forøget cancerrisiko som påvist i analysen af calcitonin-undersøgelserne. Konsistensen af evidens i kliniske undersøgelsesdata tilvejebringer stærk evidens for en årsagssammenhæng. Selvom der er nogen usikkerhed omkring den korrekte størrelse af denne risiko, der synes at være forskellig hen over de forskellige undersøgelser, er den relative risiko konsistent højere hos patienter, der er behandlet med calcitonin, sammenlignet med placebo.

I betragtning af den begrænsede evidens for virkning, risikoen for cancer, der er relateret til anvendelsen af calcitonin, og den langsigtede behandlingsperiode, der er nødvendig til denne indikation, vurderes benefit/risk-forholdet til at være negativt for den intranasale formulering af calcitonin til behandling af osteoporose for at reducere risikoen for vertebralfrakturer, som er den eneste indikation for denne farmaceutiske form.

- Behandling af Pagets sygdom (injektionsformulering)

Som tidligere diskuteret er calcitonins virkning i behandlingen af Pagets sygdom begrænset og er delvist valideret gennem dens velkendte anvendelse og dens farmakologiske plausibilitet.

I lyset af sikkerhedsovervejelserne var CHMP af den opfattelse, at det var nødvendigt at indskrænke målpopulationen for denne indikation. I betragtning af tilgængeligheden af alternative behandlinger til denne indikation vedtog CHMP, at anvendelsen af calcitonin til Pagets sygdom skal begrænses til 3 måneder, og kun til patienter, der ikke reagerer på alternative behandlinger, eller for hvem sådanne behandlinger ikke er egnede, for eksempel dem med svær nyreinsufficiens. Under helt ekstraordinære omstændigheder, f.eks. hos patienter med truende patologisk fraktur, vedtog CHMP, at behandlingsperioden kan forlænges op til et anbefalet maksimum på 6 måneder. Det blev også vedtaget, at periodisk genbehandling kan komme i betragtning hos disse patienter, når der tages hensyn til de potentielle fordele og forbindelsen mellem cancer og langtidsanvendelse af calcitonin.

- Forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering, såsom hos patienter med nylige osteoporotiske frakturer (injektionsformulering)

Kun begrænset evidens for virkningen for denne indikation er tilgængelig. Korttidsnaturen for den tilsigtede anvendelse af calcitonin hos disse patienter forventes imidlertid at minimere den potentielle cancerrisiko, og derfor vurderes benefit/risk-forholdet at være positivt, men behandlingsperioden bør være begrænset. Den anbefalede behandlingsperiode er 2 uger og må under ingen omstændigheder overstige 4 uger.

- Behandling af hypercalcæmi ved malignitet (injektionsformulering)

Calcitonins virkning for denne indikation understøttes af etableret anvendelse af calcitonin i klinisk praksis. I betragtning af indikationens natur ved konstatering af avanceret cancer vurderes benefit/risk-forholdet i denne indikation stadig at være positivt.

Foranstaltninger til risikominimering

For at opretholde et positivt benefit/risk-forhold for indikationerne for injektionsformulering af lægemidler, der indeholder calcitonin, anbefalede CHMP ændringer til produktoplysningerne, først og fremmest i forbindelse med cancerrisikoen.

CHMP godkendte også en DHPC-meddelelse (en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren) for at videregive resultatet af den nuværende gennemgang.

Benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for injektionsformuleringer, der indeholder calcitonin, indiceret til behandling af Pagets sygdom, hypercalcæmi ved malignitet og til forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering, forbliver positivt under normale anvendelsesbetingelser, under forudsætning af, at indskrænkning i indikation (for Pagets sygdom), begrænsning af behandlingsperiode og advarsler indføres i produktoplysningerne.

Udvalget konkluderede endvidere, at benefit/risk-forholdet for intranasal formulering, der indeholder calcitonin, og som er indiceret til behandling af osteoporose, ikke længere er positivt under normale anvendelsesbetingelser og anbefaler suspendering af de tilsvarende markedsføringstilladelser.

For ophævelse af suspenderingen skal indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen fremlægge nye randomiserede, kontrollerede data, der solidt skal kunne påvise, at fordelene ved lægemidler, der indeholder calcitonin, opvejer risiciene hos patienter med osteoporose, samt vurdere den forøgede cancerrisiko og cancermortalitet, der er forbundet med langtidsanvendelsen af calcitonin.

Forny et overvejelsesprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse og anbefalinger på udvalgets møde i juli 2012 blev der den 8. august 2012 modtaget en anmodning om fornyet overvejelse fra en af markedsføringstilladelsesindehaverne, Therapicon, som var involveret i indbringelsesproceduren. Begrundelsen for fornyet overvejelse blev modtaget den 22. september 2012. Den fornyede overvejelse af CHMP's udtalelse vedrørte benefit/risk-forholdet for den intranasale formulering af calcitonin til indikationen "*behandling af osteoporose med henblik på reduktion af risikoen for vertebralfrakturer*".

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bestrider i sin detaljerede begrundelse videnskabelige punkter vedrørende virkningen, sikkerhedsaspekter i forhold til cancerrisikoen (dels ikke-kliniske, dels vedrørende lægemiddelovervågning og dels statistiske) og den overordnede benefit/risk-

vurdering. Nedenfor følger CHMP's konklusioner til besvarelse af de punkter, der er rejst af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP konsulterede desuden den 6. november 2012 en ekspertgruppe for at få belyst en række punkter.

- Aspekter vedrørende virkning

CHMP tilsluttede sig, at PROOF-undersøgelsen med en p-værdi på 0,032 understøtter virkningen på forekomsten af vertebralfrakturer hos den gruppe, der fik 200 IE, og – uden statistisk signifikante ændringer – hos gruppen på den lavere dosis (100 IE) og gruppen på den højere dosis (400 IE). Som det fremgår af CHMP's tidligere konklusion, er der imidlertid betænkelighed ved den manglende dosisrespons i denne undersøgelse foruden ved andre metodemæssige begrænsninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at forbedringen i knogletæthed (BMD) undervurderer virkningen på frakturrisikoen. CHMP anså fortsat BMD for en vigtig surrogatmarkør, for hvilken der blev påvist en beskedent, men statistisk signifikant stigning i forhold til placebo.

- Sikkerhedsaspekter

Indehaveren af markedsføringstilladelsen tog en række punkter op vedrørende ikke-kliniske data, lægemiddelovervågning og statistiske spørgsmål i relation til CHMP's vurdering af cancerrisikoen ved anvendelse af calcitoninholdige lægemidler.

Ikke-kliniske aspekter

CHMP finder, at der ikke kan drages nogen konklusion om sammenhængen mellem calcitonin og progression af cancer ud fra resultaterne af de ikke-kliniske publicerede in vitro-undersøgelser. Dataene tyder på nogen sammenhæng med prostatacancer, men resultaterne kan ikke generaliseres. De mest relevante ikke-kliniske undersøgelser er de kroniske karcinogenicitetsundersøgelser hos rotter og mus, som ikke er konklusive hvad angår det carcinogene potentiale af calcitonin.

Statistiske spørgsmål (metaanalyse)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen rejste desuden visse spørgsmål vedrørende de metodemæssige mangler i metaanalysen af de 17 intranasale calcitoninundersøgelser og fremlagde en reanalyse af data. Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævder, at undersøgelserne i metaanalysen manglede en klart defineret angivelse af PICO (population, intervention, sammenligning og udfald). CHMP bemærkede, at enhver metaanalyse, som drives af et sikkerhedssignal, pr. definition er post-hoc, da dens formål er kvantitativ udelukkelse af potentiel skade på patienterne. Til dette formål fandt CHMP den anvendte metode tilstrækkelig.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen betvivler desuden validiteten af evidensen fra de foreliggende kliniske undersøgelser til dokumentation af produktets virkning og hævder, at dokumentationen ikke er sikkerhedsmæssigt valid på grund af konfunderende faktorer. Dette argument kan måske være gyldigt for observationsundersøgelser, men i en randomiseret klinisk undersøgelse finder CHMP det usandsynligt, at der vil være skævhed til fordel for en af behandlingsgrupperne, da randomiseringsproceduren giver tilstrækkeligt velafbalancerede grupper. Desuagtet konkluderede CHMP, at der i nogen grad gennemgående er evidens for øget cancerrisiko blandt de eksponerede patienter – navnlig i de større undersøgelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anser det for ubegrundet, at der i metaanalysen blev udeladt fire undersøgelser, i hvilke der ikke iagttoges cancertilfælde. CHMP tilslutter sig, at udeladelse eller medtagelse af enkelte undersøgelser vil påvirke det overordnede odds ratio (OR) i

forskellig retning, men det regnes for rimeligt at foretage en række følsomhedsanalyser til vurdering af resultaternes pålidelighed. Forskellene anses ikke for at være tilstrækkeligt overbevisende til at ændre CHMP's tidligere konklusion om en øget cancerrisiko med calcitoninholdige lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen drager metaanalysens resultater i tvivl, fordi der er anvendt modeller med faste effekter ved tilstedeværelse af heterogenitet. CHMP finder, at dette argument nok kan være gyldigt for metaanalysen af undersøgelserne med de orale formuleringer, men ikke er holdbart ved analysen med alle intranasale undersøgelser, hvor der ikke iagttages klar heterogenitet. Hvad enten der er statistisk signifikans i nogle tilfælde eller ej, er der desuden en åbenbar, gennemgående og klar tendens til øget cancerrisiko. I denne sammenhæng må statistisk signifikans tilsidesættes for klinisk relevans..

Indehaveren af markedsføringstilladelsen påpeger desuden, at der er anvendt et punkttestimat for OR, der giver større sandsynlighed for et signifikant resultat end den tilsvarende RR. CHMP var imidlertid den opfattelse, at anset om der anvendes OR eller RR, er signalet tydeligt, hvad der endda delvis ses blot ved at betragte de samlede frekvenser. Den manglende sammenhæng i den statistiske sammenfatning anerkendes af CHMP, men betydningen heraf for den overordnede fortolkning må anses for marginal eller ikke-eksisterende.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen drøftede desuden den manglende kausalitet baseret på Bradford-Hill-kriterierne, som er blevet taget i betragtning og vurderet. Ingen af de fremførte argumenter kan imidlertid tilbagevise konklusionen af de intranasale (og orale) undersøgelser, der viser øget cancerrisiko i forbindelse med brug af calcitonin.

Lægemiddellovervågning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste til det lave antal spontane indberetninger af cancertilfælde med calcitonin i undersøgelserne efter markedsføring. CHMP bemærkede at den lave indberetningsfrekvens ikke er uventet i denne særlige situation, hvor den betragtede hændelse (ondartede lidelser) ikke er ualmindelig i målpopulationen, som i øvrigt sideløbende får en række andre lægemidler, hvor risikoen stiger med tiden, hvilket gør det meget usandsynligt, at læger fastslår en eventuel sammenhæng. Endnu et forhold, der kan tænkes at forklare den lave indberetningsfrekvens, er, at calcitonin har været godkendt i næsten 40 år. Det ringe antal cancertilfælde i de globale sikkerhedsdatabase vedrørende patienter, der bliver eller er blevet behandlet med calcitonin, kan derfor ikke lede frem til nogen konklusioner, når de i hovedsagen opvejes af data fra kliniske undersøgelser.

- Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

Som nævnt anerkendes det, at PROOF-undersøgelsen viser en beskeden virkning af calcitonin til reduktion af risikoen for vertebralfrakturer. Den nye evidens vedrørende cancerrisikoen påvirker imidlertid sikkerhedsprofilen af lægemidler indeholdende calcitonin.

Metaanalysen af de intranasale calcitoninundersøgelser peger på øget cancerrisiko i forhold til placebo hos patienter behandlet med intranasalt calcitonin. Som ventet øges cancerrisikoen, når man udelukker de fire undersøgelser uden hændelser. Disse data støttes desuden af metaanalysen at de tre undersøgelser (C2301, C2302 og A2303), der er udført med de orale formuleringer.

Uanset de potentielle begrænsninger af de kliniske undersøgelser i analysen må den iagttagne øgede cancerrisiko afvejes mod calcitonins beskedne fordel.

Samlet konklusion vedrørende den fornyede overvejelse

Den fornyede overvejelse vedrørte benefit/risk-forholdet for den intranasale formulering af lægemidler indeholdende calcitonin til indikationen "*behandling af osteoporose med henblik på mindske af risikoen for vertebralfrakturer*".

De foreliggende data om sikkerheden og virkningen af intranasale lægemidler indeholdende calcitonin og konklusionerne fra ad hoc-ekspertmødet bekræftede CHMP's oprindelige konklusion: Den begrænsede virkning til denne indikation må afvejes mod evidensen fra de kliniske undersøgelser om øget cancerrisiko ved langvarig anvendelse af calcitonin.

I betragtning af den begrænsede dokumentation for virkning, cancerrisikoen ved anvendelse af calcitonin og den lange behandlingsvarighed, der kræves ved denne indikation, anses benefit/risk-forholdet for at være negativt for den intranasale formulering af calcitonin til behandling af osteoporose med henblik på mindske af risikoen for vertebrale frakturer, som er den eneste indikation for denne lægemiddelform.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for en intranasal formulering indeholdende calcitonin til behandling af osteoporose ikke længere er positivt under normale anvendelsesbetingelser, og anbefaler suspendering af de tilsvarende markedsføringstilladelser.

For at suspenderingen kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægge nye randomiserede, kontrollerede data, der sikkert påviser, at fordelene ved lægemidler indeholdende calcitonin opvejer risiciene hos patienter med osteoporose under hensyntagen til den øgede cancerrisiko og cancerdødelighed ved langvarig anvendelse af calcitonin.

Årsager til ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen for injektionslægemidler, der indeholder calcitonin

Følgende noteres:

- Udvalget behandlede indbringelsen under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler, der indeholder calcitonin.
- Udvalget behandlede alle tilgængelige data om virkning og sikkerhed for lægemidler, der indeholder calcitonin, især nye data i forbindelse med cancerrisikoen.
- Det er udvalgets opfattelse, at data fra kliniske undersøgelser giver evidens for en øget cancerrisiko ved langtidsanvendelse af calcitonin.
- Udvalget betragtede derfor benefit/risk-forholdet for injektionslægemidler, der indeholder calcitonin, under normale anvendelsesbetingelser i hver af de autoriserede indikationer og konkluderede, at:
 - o til behandling af Pagets sygdom forbliver benefit/risk-forholdet positivt, forudsat at varigheden af anvendelsen er indskrænket til 3 måneder og kun til patienter, der ikke reagerer på andre behandlinger, eller for hvem sådanne behandlinger ikke er egnede, for eksempel dem med svær nyreinsufficiens. Behandlingsperioden kan udvides med op til højst 6 måneder under ekstraordinære omstændigheder, og regelmæssig genbehandling kan overvejes
 - o til forebyggelse af akut knogletab på grund af pludselig immobilisering, såsom hos patienter med nylig osteoporotiske frakturer, forbliver benefit/risk-forholdet positivt

under forudsætning af, at anvendelsens varighed indskrænkes til 2 uger og ikke overstiger 4 uger i nogen af tilfældene

- o ved behandling af hypercalcæmi ved malignitet forbliver benefit/risk-forholdet positivt under forudsætning af, at behandlingsperioden begrænses til den kortest mulige tid og ved brug af den mindste effektive dosis.
- Udvalget fandt, at for at opretholde et positivt benefit/risk-forhold for ovennævnte indikationer skal supplerende ændringer til produktoplysningerne i forbindelse med cancerrisikoen omfattes (afsnit 4.2 Dosering og administration, afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og afsnit 4.8 Bivirkninger).

Udvalget anbefalede derfor ændringen af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder calcitonin (injektionsformuleringer), i overensstemmelse med ændringerne til produktoplysningerne som er anført i bilag III til CHMP's udtalelse.

Årsager til suspendering af markedsføringstilladelsen for intranasale lægemidler, der indeholder calcitonin

Følgende noteres:

- Udvalget behandlede indbringelsen under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler, der indeholder calcitonin.
- Udvalget vurderede alle tilgængelige data om virkning og sikkerhed for lægemidler, der indeholder calcitonin, især nye data i forbindelse med cancerrisikoen.
- Det er udvalgets opfattelse, at data fra kliniske undersøgelser giver evidens for en øget cancerrisiko ved langtidsanvendelse af calcitonin.
- Udvalget udtalte i lyset af den foregående gennemgang og i mangel af nye virkningsdata, at de intranasale lægemidler, der indeholder calcitonin, kan være effektive i behandlingen af etableret postmenopausal osteoporose ved at reducere risikoen for vertebralfrakturer. Evidensen for virkningen af intranasale lægemidler indeholdende calcitonin til denne indikation er dog fortsat begrænset.
- Udvalget tog endvidere i betragtning, at intranasal calcitonin-behandling hos patienter med osteoporose skal indgives gennem lang tid.
- I lyset af de nye sikkerhedsbetænkeligheder i forhold til cancerrisikoen ved langtidsanvendelse og begrænsede virkning af calcitonin i forbindelse med behandling af osteoporose mener udvalget, at benefit/risk-forholdet for de intranasale formuleringer med lægemidler, der indeholder calcitonin, i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

Udvalget anbefalede derfor suspendering af markedsføringstilladelse for den intranasale formulering af calcitonin.

Betingelserne for ophævelsen af suspenderingen af markedsføringstilladelse er angivet i bilag IV til udtalelsen.