

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründungen für  
die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das  
Inverkehrbringen der  
injizierbaren Formulierungen von Calcitonin**

**und**

**die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen  
der intranasalen Formulierungen von Calcitonin**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Calcitonin ist eine hypokalzämische Substanz, die von der Schilddrüse sezerniert wird. Ihre hypokalzämischen Eigenschaften werden in erster Linie durch Hemmung der osteoklastischen Knochenresorption vermittelt.

Parenterale Formulierungen von Calcitonin wurden in Europa erstmalig 1973 zugelassen. Seit 1987 ist Calcitonin auch als intranasale Formulierung erhältlich. Calcitonin ist derzeit in den meisten europäischen Mitgliedstaaten zugelassen.

Injizierbares Calcitonin ist als Injektions- oder Infusionslösung zu 50, 100 bzw. 200 Internationalen Einheiten (IE)/ml erhältlich. Eine IE entspricht etwa 0,2 µg des synthetischen Lachs-Calcitonins. Das Arzneimittel kann intramuskulär, subkutan oder intravenös verabreicht werden. Die intranasale Formulierung ist zu 100 bzw. 200 Internationalen Einheiten (IE)/ml erhältlich.

Kürzlich wurde eine neue orale Formulierung von Calcitonin entwickelt, die neben dem Peptidhormon einen neu entwickelten Verstärker der Peptidabsorption im Gastrointestinaltrakt, 5-CNAC (8-(N-2-Hydroxy-5-Chlorbenzoyl)-Aminocarpylsäure), enthält. Diese neue orale Formulierung wurde in noch keinem der EU-Mitgliedstaaten zur Genehmigung vorgelegt.

Bedenken zur Wirksamkeit bei bestimmten Indikationen wurden früher geäußert und führten im Jahr 2000 zu einem Befassungsverfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EG (entsprechend Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG). Nach Überprüfung der verfügbaren Daten verabschiedete der CHMP (früher CPMP) am 21. November 2002 ein Gutachten hinsichtlich eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von injizierbarem Calcitonin bei folgenden Indikationen:

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochensubstanz aufgrund einer plötzlichen Immobilisierung, wie z. B. bei Patienten mit einer vor Kurzem erlittenen osteoporotischen Fraktur
- Morbus Paget
- Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für intranasales Calcitonin wurde nur bei folgender Indikation als günstig bewertet:

- Behandlung einer gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduzierung von vertebrealen Frakturen. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen.

Eine Entscheidung der Kommission zu diesem früheren Befassungsverfahren erging am 12. Juni 2003.

Zu verschiedenen Zeiten wurden Bedenken hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Calcitonin und Prostatakrebs geäußert und berücksichtigt. Allerdings ergab eine Überprüfung der seinerzeit verfügbaren Daten durch die zuständigen nationalen Behörden keinen kausalen Zusammenhang. Diese Angelegenheit wurde aber enger Überwachung unterworfen.

Im November 2010 wurden im Rahmen zweier klinischer Studien zu der neuen oralen Formulierung von Calcitonin vorläufige Sicherheitsmängel in Zusammenhang mit Prostatakrebs beobachtet. Auf Grundlage dieser neuen sicherheitsrelevanten Informationen ersuchte das Vereinigte Königreich den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP gemäß Artikel 31 der Richtlinie

2001/83/EG ) um ein Gutachten zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Der CHMP überprüfte die derzeit verfügbaren Nachweise über die kurz- und langfristige Wirksamkeit von Calcitonin bei den genehmigten Indikationen (gemäß Entscheidung der Kommission vom 12. Juni 2003) sowie die aus präklinischen Studien, klinischen Prüfungen, Spontanberichten nach der Markteinführung, pharmakoepidemiologischen Studien und der veröffentlichten Literatur stammenden Daten zum Calcitonin-bedingten Krebsrisiko. Der CHMP berücksichtigte auch Informationen, die ihm während des Befassungsverfahrens von Dritten zur Verfügung gestellt wurden.

- **Wirksamkeit**

Die gegenwärtig entsprechend dem Ergebnis des früheren, im Jahr 2003 abgeschlossenen Befassungsverfahrens genehmigten Indikationen wurden in dem aktuellen Verfahren überprüft.

Neben der veröffentlichten Literatur hinsichtlich der Anwendung von injizierbarem Calcitonin bei Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen wird diese Indikation durch ihren etablierten Einsatz in der klinischen Praxis weiter unterstützt.

Hinsichtlich der Anwendung von injizierbarem Calcitonin zur Prävention eines akuten Verlustes an Knochensubstanz gründet sich der Nachweis der Wirksamkeit auf die veröffentlichte Fachliteratur. Der CHMP erkennt an, dass für diese Indikation einige Wirksamkeitsnachweise geliefert wurden, hauptsächlich durch die von Tsakalakos *et al.* durchgeführte Untersuchung.

Bei Morbus Paget basiert der Wirksamkeitsnachweis auf den Veröffentlichungen mehrerer kleinerer Studien, bei denen die Behandlungsdauer in den meisten Fällen 3-18 Monate betrug. Auf Grundlage dieser Daten bestätigte der CHMP den Nutzen von injizierbarem Calcitonin für die kurzfristige Behandlung von Morbus Paget.

Die Indikation zur Prävention von Frakturen bei Osteoporose wird durch Ergebnisse einer in angemessener Größe durchgeführten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, der PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures)-Studie, gestützt. Diese Zulassungsstudie ergab, dass nur eine der untersuchten Dosierungen – 200 IE Calcitonin/Tag – mit einer statistisch signifikanten Wirkung assoziiert war, obwohl für diese Dosierung keine statistische Signifikanz erzielt wurde, wenn Patienten mit mindestens 2 neuen vertebrealen Frakturen analysiert wurden. Neben der fehlenden Dosis-Wirkungsbeziehung waren die Ergebnisse dieser Studie aufgrund wesentlicher methodischer Einschränkungen (fehlende Anpassung an multiple Tests und sehr hoher Prozentsatz an Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen) in ihrer Aussagekraft begrenzt. Selbst bei Nicht-Beachtung dieser Einschränkungen scheint der allgemeine klinische Nutzen von Calcitonin bei Osteoporose mit einer absoluten Verminderung von etwa 6% bzw. 1,7% bei Patienten mit  $\geq 1$  bzw.  $\geq 2$  neuen vertebrealen Frakturen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten sehr bescheiden zu sein.

- **Sicherheit**

Während dieses Verfahrens überprüfte der CHMP die verfügbaren Nachweise für ein erhöhtes Krebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Calcitonin.

Die Ergebnisse der größten mit intranasalem Calcitonin durchgeführten Studien, der Studie CT320 (auch bekannt als PROOF-Studie), liefern einige Nachweise für ein erhöhtes Krebsrisiko in dem Calcitonin-Studienarm im Vergleich zu dem Placebo-Studienarm, obwohl die ermittelten Zahlen keine statistische Signifikanz erreichen konnten (relatives Risiko, 95% KI: 1,47 (0,91-2,36)).

Weitere Nachweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen Calcitonin und dem Risiko, an Krebs zu erkranken, liefert eine Meta-Analyse von 17 randomisierten kontrollierten Doppelblind-Studien mit intranasalem Calcitonin, die von einem der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen durchgeführt wurde. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) für die Krebsinzidenz betrug in diesen Studien bei den mit Calcitonin behandelten Patienten 1.61 (1.11-2.34). Wenn die Studien einbezogen wurden, in denen keine Fälle von malignen Erkrankungen berichtet wurden, beträgt das OR 2,12. In den Studien, die mit der intranasalen Verabreichung durchgeführt wurden, nahm das absolute Krebsrisiko für Patienten, die mit Calcitonin behandelt worden waren, im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren, um 2,36 % zu. Bei den am häufigsten berichteten malignen Erkrankungen handelte es sich in diesen Studien um Basalzellkarzinome und Brustkrebs.

Weiterhin ergab die Mortalitätsanalyse, dass während dieser Studien nur diejenigen Patienten an Krebs starben, die mit Calcitonin behandelt worden waren, was nahelegt, dass Calcitonin das Tumorwachstum beschleunigt.

Weitere Nachweise für einen positiven Zusammenhang zwischen Calcitonin und Krebs lieferte die Analyse von kürzlich mit der neuen oralen Formulierung von Calcitonin durchgeführten Studien. Bei zwei dieser Studien handelt es sich um Osteoarthritis-Studien (C2301 und C2302), in denen die Patienten zweimal täglich 0,8 mg erhielten. Die dritte Studie A2303, eine Phase III-Studie mit der neuen oralen Calcitonin-Formulierung, wurde mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durchgeführt.

In der ersten Studie (Studie C2301) war das Krebsrisiko bei den Patienten, die mit Calcitonin behandelt worden waren gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten statistisch signifikant erhöht (Inzidenzratio 4,13 (1,67-10,19)). In dieser Studie war Prostatakrebs die häufigste Krebsform. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde in den beiden Osteoarthritis-Studien nachträglich für alle männlichen Studienteilnehmer ein intensives Screening-Programm auf Prostatakrebs implementiert. In den anderen beiden Studien mit der neuen oralen Formulierung von Calcitonin war das Krebsrisiko mit Inzidenzratios von 1,61 (0,81-3,16) bei Studie C2302 bzw. 1,10 (0,82-1,48) bei Studie A2303 statistisch nicht signifikant erhöht. Zu den möglichen Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse zählen die niedrigere Dosis in der Osteoporose-Studie und das vorzeitige Ausscheiden männlicher Patienten sowie das intensive Prostatakrebs-Screening-Programm in der zweiten Osteoarthritis-Studie, das weitere Fälle identifizierte und mögliche Missverhältnisse von Krebsfällen in den verschiedenen Behandlungsarmen dieser Studien verdeckt haben könnte. Trotzdem wurde in allen Studien bei den mit Calcitonin behandelten Patienten eine höhere Inzidenz für maligne Erkrankungen berichtet, als bei den Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren. Außerdem zeigte die Meta-Analyse der Studien mit der neuen Formulierung mit einer Inzidenzratio von 1,33 (1,035-1,72) bei den mit Calcitonin behandelten Patienten eine statistisch signifikante Zunahme, die mit der bei den intranasalen Studien beobachteten Zunahme vergleichbar war. Wichtig ist, dass die krebsbedingte Mortalität bei den in diesen Studien mit Calcitonin behandelten Patienten mit 7 Fällen (37,5 %) erneut deutlich höher war als bei der Placebo-Gruppe (2 Fälle, 10,5 %).

In Bezug auf den Prostatakrebs zeigten die Daten der Konzentrationen an Prostata-spezifischem Antigen (PSA) bei allen männlichen Patienten der ersten beiden Osteoarthritis-Studien C2301 und C2302, dass Calcitonin keine Auswirkungen auf den PSA-Spiegel hat. Allerdings ist die PSA-

Analyse allein von eingeschränkter Aussagekraft, da bekannt ist, dass die PSA-Werte neben Prostatakrebs auch von anderen Faktoren beeinflusst werden können und deshalb das vermehrte Auftreten von Prostatakrebs bei Patienten, die mit Calcitonin behandelt wurden, nicht erklären können. Zahlreiche veröffentlichte Studien, bei denen Prostatakrebs-Zelllinien und Tiermodelle eingesetzt wurden, legen ebenfalls nahe, dass Calcitonin eine Rolle beim Fortschreiten von Prostatakrebs spielt. Isoliert betrachtet sind diese Studien zwar bis jetzt aufgrund einiger wesentlicher Einschränkungen und dem Fehlen von irgendeinem eindeutigen Beweis für ein Risiko für den Menschen unzureichend, um einen kausalen Zusammenhang nachzuweisen, aber sie erhalten im Licht der neueren Daten aus den klinischen Calcitonin-Studien eine neue Bedeutung.

Zur Ermittlung aller Fälle, die der Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zugeordnet sind, wurden auch die Daten aus der Pharmakovigilanz-Datenbank von Sanofi-Aventis und der globalen Sicherheitsdatenbank von Novartis (Novartis Global Safety Database) analysiert. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die meisten Fälle nur sehr dürftig dokumentiert sind, ist es nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang für ein unerwünschtes Ereignis wie Krebs einzig anhand von Spontanberichten zu begründen.

Die in den oralen und intranasalen Studien übereinstimmenden Ergebnisse legen nahe, dass die hier berichteten Ereignisse in kausalem Zusammenhang mit Calcitonin stehen. Die Mehrzahl der in den Calcitonin-Studien berichteten Krebsfälle ereignete sich nach 12 Monaten Behandlung. Als mögliche Erklärung für diesen verhältnismäßig kurzfristigen Ausbruch kann angeführt werden, dass Calcitonin eher die Tumorentwicklung als die Onkogenese selbst zu fördern scheint, was bereits in den Veröffentlichungen zur Rolle von Calcitonin bei Prostatakrebs angenommen wird. Trotz dieser Wahrscheinlichkeit, dass Calcitonin an der Krebsentwicklung beteiligt ist, ist der exakte Mechanismus, der das zunehmende Auftreten von malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit Calcitonin behandelt werden, erklären könnte, noch nicht vollständig erforscht.

Der in den letzten Jahren erfolgte verminderte Einsatz von Calcitonin legt den Schluss nahe, dass die Möglichkeiten zur Erforschung des Zusammenhangs mithilfe von epidemiologischen Studien, die in jedem Fall schwierig durchzuführen wären und sich nur schwer auf alle mögliche Störgrößen in Bezug auf Krebs angemessen kontrollieren ließen, begrenzt sind.

Insgesamt scheinen die intranasalen und oralen Calcitonin-Studien ausreichende und übereinstimmende Beweise dafür zu liefern, dass die Verabreichung von Calcitonin mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht. Aller Wahrscheinlichkeit nach beruht dies auf einer Beschleunigung des Tumorwachstums, was auch in der veröffentlichten Literatur vermutet wird.

### **Schlussfolgerung**

- Behandlung von Osteoporose zur Reduzierung des Risikos von vertebrealen Frakturen (intranasale Formulierung)

Die begrenzten Wirksamkeitsdaten für diese Indikation müssen, wie die Analysen der Calcitonin-Studien gezeigt haben, einem erhöhten Krebsrisiko gegenübergestellt werden. Die Kohärenz des Beweismaterials, die aus allen Daten der klinischen Studien hervorgeht, liefert einen überzeugenden Beweis für einen kausalen Zusammenhang. Auch, wenn das wahre Ausmaß dieses Risikos, das in den verschiedenen Studien unterschiedlich erscheint, mit gewissen Unsicherheiten behaftet ist, ist das relative Risiko, an Krebs zu erkranken, für Patienten, die mit Calcitonin behandelt wurden, durchweg höher als für diejenigen, die mit Placebo behandelt wurden.

Unter Berücksichtigung des begrenzten Wirksamkeitsnachweises, des Krebsrisikos im Zusammenhang mit Calcitonin und der für diese Indikation erforderlichen Langzeit-Therapie wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die intranasale Formulierung von Calcitonin zur Behandlung von

Osteoporose zur Reduzierung des Risikos von vertebrealen Frakturen, welches die einzige Indikation für diese Darreichungsform ist, negativ bewertet.

- Behandlung von Morbus Paget (injizierbare Formulierung)

Wie zuvor erörtert ist die Wirksamkeit von Calcitonin zur Behandlung von Morbus Paget begrenzt und wird teilweise durch dessen bekannte Anwendung und pharmakologische Plausibilität bestätigt.

In Anbetracht der Sicherheitsbedenken war der CHMP der Ansicht, dass es nötig sei, die Zielpopulation für diese Indikation einzuengen. Unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit alternativer Behandlungsoptionen für diese Indikation kam der CHMP darin überein, die Anwendung von Calcitonin bei Morbus Paget auf 3 Monate zu beschränken, und dies nur bei Patienten, die auf alternative Behandlungen nicht ansprechen oder für solche nicht geeignet sind wie z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Unter außergewöhnlichen Umständen, z. B. bei Patienten mit drohender pathologischer Fraktur, kam der CHMP darin überein, dass die Behandlungsdauer auf maximal 6 Monate verlängert werden kann. Außerdem wurde vereinbart, dass bei diesen Patienten unter Berücksichtigung des potenziellen Nutzens und des erhöhten Krebsrisikos bei einer Langzeit-Behandlung mit Calcitonin eine regelmäßige Behandlungswiederholung erwägt werden kann.

- Prävention eines akuten Verlustes an Knochensubstanz aufgrund einer plötzlichen Immobilisierung, wie z. B. bei Patienten mit vor kurzem erlittenen osteoporotischen Frakturen (injizierbare Darreichungsform)

Für diese Indikation gibt es nur begrenzte Wirksamkeitsnachweise. Allerdings wird davon ausgegangen, dass die bei diesen Patienten vorgesehene Kurzzeit-Anwendung von Calcitonin das potenzielle Krebsrisiko minimiert und demzufolge wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv erachtet, jedoch sollte die Behandlungsdauer begrenzt werden. Als Behandlungsdauer werden 2 Wochen empfohlen, 4 Wochen dürfen keinesfalls überschritten werden.

- Behandlung von Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen (injizierbare Formulierung)

Für diese Indikation wird die Wirksamkeit von Calcitonin durch die etablierte Anwendung von Calcitonin in der klinischen Praxis gestützt. Auch unter Berücksichtigung der Besonderheit dieser Indikation bei Krebs im fortgeschrittenen Stadium ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv zu bewerten.

### **Maßnahmen zur Risikominimierung**

Um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Indikationen von injizierbaren Formulierungen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln aufrechtzuerhalten, empfahl der CHMP, die Produktinformationen zu ändern, und zwar hauptsächlich in Bezug auf das Krebsrisiko.

Der CHMP befürwortete außerdem eine Mitteilung, sprich eine Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe (Dear Healthcare Professional Communication, DHPC), um die Ergebnisse der vorliegenden Prüfung bekannt zu geben.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Der Ausschuss kam zu dem Ergebnis, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Calcitonin enthaltenden injizierbaren Formulierungen, die für die Behandlung von Morbus Paget und Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen sowie zur Prävention eines akuten Verlustes an Knochensubstanz aufgrund einer plötzlichen Immobilisierung angezeigt sind, unter normalen Anwendungsbedingungen, vorbehaltlich der Indikations-Einschränkungen (bei Morbus Paget) und

der in die Produktinformationen aufzunehmenden Einschränkung der Behandlungsdauer und Warnhinweise positiv bleibt.

Weiterhin gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der für die Osteoporose-Behandlung indizierten Calcitonin enthaltenden intranasalen Formulierung unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr positiv ist, und empfiehlt die Aussetzung der entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Um die Aussetzung aufzuheben, müssen die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen neue Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie vorlegen, mit denen unter Berücksichtigung des erhöhten Krebsrisikos und der erhöhten krebserkrankungsbedingten Mortalität im Zusammenhang mit einer Langzeitanwendung von Calcitonin überzeugend nachgewiesen werden kann, dass der Nutzen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln die Risiken bei Patienten mit Osteoporose überwiegt.

### **Überprüfungsverfahren**

Nach Annahme des Gutachtens und der Empfehlungen während der Sitzung des CHMP im Juli 2012 wurde am 8. August 2012 von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Therapicon, das an dem Befassungsverfahren beteiligt war, ein Überprüfungsverfahren beantragt. Die Begründungen für das Überprüfungsverfahren sind am 22. September 2012 eingegangen. Das Überprüfungsverfahren des Gutachtens des CHMP bezog sich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der intranasalen Formulierung von Calcitonin beim *Anwendungsgebiet der „Behandlung von Osteoporose zur Risikoreduzierung von vertebralem Frakturen“*.

Die wissenschaftlich umstrittenen Punkte, die in den detaillierten Begründungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dargelegt wurden, beinhalteten Wirksamkeitsaspekte, Sicherheitsaspekte in Bezug auf das Krebsrisiko (nicht-klinische, die Pharmakovigilanz betreffende und statistische Bedenken) sowie die Nutzen-Risiko-Bewertung insgesamt. Die Schlussfolgerungen des CHMP als Antwort auf diese vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Punkte werden im Folgenden aufgeführt.

Der CHMP konsultierte außerdem am 6. November 2012 eine Gruppe von Sachverständigen, um deren Meinung zu einer Reihe von Bedenken einzuholen.

- **Wirksamkeitsaspekte**

Der CHMP stimmt zu, dass die PROOF-Studie die Wirksamkeit in Bezug auf die Raten von vertebralem Frakturen in der Gruppe der 200-IE-Dosis bei einem p-Wert von 0,032 und ohne statistisch signifikante Veränderungen in der Gruppe der niedrigeren Dosis (100 IE) und der höheren Dosis (400 IE) unterstützt. Wie allerdings vom CHMP zuvor geschlussfolgert wurde, bestehen Bedenken bezüglich des fehlenden Ansprechens auf die Dosis in dieser Studie sowie anderer methodischer Einschränkungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass die Verbesserung bei der Knochenmineraldichte (KMD) die Wirksamkeit bezüglich Frakturen unterschätzen lässt. Der CHMP war der Ansicht, dass die KMD immer noch als wichtiger Surrogatmarker gilt, bei dem ein geringfügiger, aber statistisch signifikanter Anstieg im Vergleich zu Placebo gezeigt wurde.

- **Sicherheitsaspekte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen handelte eine Reihe nicht-klinischer, die Pharmakovigilanz betreffender und statistischer Bedenken in Bezug auf die Bewertung des CHMP

des Krebsrisikos in Zusammenhang mit der Anwendung von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln ab.

#### *Nicht-klinische Aspekte*

Der CHMP ist der Ansicht, dass es nicht möglich ist, auf Grundlage der Ergebnisse der veröffentlichten nicht-klinischen In-vitro-Studien eine Schlussfolgerung bezüglich des Zusammenhangs zwischen Calcitonin und dem Fortschreiten von Krebserkrankungen zu ziehen. Die Daten geben Hinweise darauf, dass ein gewisser Zusammenhang bei Prostatakrebs besteht, aber es ist nicht möglich, diese Ergebnisse zu verallgemeinern. Die relevantesten nicht-klinischen Studien sind die Assays zur chronischen Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen und sie sind in Bezug auf das kanzerogene Potenzial von Calcitonin nicht aussagekräftig.

#### *Statistische Bedenken (Meta-Analyse)*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahm sich außerdem einiger Punkte der methodologischen Schwächen der Meta-Analyse der 17 Studien zu intranasalem Calcitonin an und legte eine neue Analyse der Daten vor. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass die Studien, die in die Meta-Analyse aufgenommen wurden, über keine definierte Fragestellung nach PICO (*population, intervention, comparison and outcome*; zu Deutsch: Population, Intervention, Vergleich und Ergebnis) verfügten. Der CHMP stellte fest, dass alle Meta-Analysen, die aufgrund eines Sicherheitssignals durchgeführt werden, grundsätzlich per Definition post-hoc durchgeführt werden. Das Ziel einer solchen Analyse ist, eine potenzielle Gefahr für die Patienten quantitativ auszuschließen. In diesem Sinne wurde die angewandte Methodik vom CHMP als ausreichend anerkannt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt auch die Gültigkeit der Nachweise der verfügbaren klinischen Studien in Frage, die die Wirksamkeit des Arzneimittels untermauerten, und argumentierte, dass die Sicherheitsnachweise aufgrund von Störfaktoren nicht gültig sei. Obwohl dieses Argument für Beobachtungsstudien gültig sein könnte, ist der CHMP der Ansicht, dass potenzielle Verzerrungen in randomisierten klinischen Studien, die einen der Behandlungsarme begünstigen, unwahrscheinlich sind, da das Randomisierungsverfahren ausreichend gut ausgewogene Gruppen vorsieht. Dennoch kam der CHMP zu dem Schluss, dass Nachweise für ein erhöhtes Krebsrisiko unter den Exponierten vorliegen und ein gewisser Grad an Kohärenz besteht - insbesondere bei den größeren Studien.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist der Ansicht, dass der Ausschluss von vier Studien aus der Meta-Analyse, in denen keine Krebsfälle beobachtet wurden, jeglicher Grundlage entbehrt. Obwohl der CHMP anerkannte, dass der Ein- oder Ausschluss einzelner Studien das Gesamt-Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) in verschiedene Richtungen lenkt, wird bestätigt, dass es angemessen ist, eine Liste der Sensitivitätsanalysen zu erstellen, um die Robustheit der Ergebnisse zu beurteilen. Die Differenzen werden als nicht ausreichend überzeugend erachtet, um die vorherige Schlussfolgerung des CHMP bezüglich eines erhöhten Krebsrisikos bei Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln zu ändern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt die Ergebnisse der Meta-Analyse in Frage, da Modelle mit fixen Effekten bei Bestehen offensichtlicher Heterogenität verwendet wurden. Der CHMP ist der Ansicht, dass dieses Argument für die Meta-Analyse, die zu den Studien mit den oralen Formulierungen durchgeführt wurden, zwar gültig sein kann, bei der Analyse im Zusammenhang mit allen intranasalen Studien, wo keine eindeutige Heterogenität festgestellt wurde, aber nicht unterstützt werden kann. Darüber hinaus besteht jenseits jeglicher Diskussion darüber, ob statistische Signifikanz in einigen Fällen erzielt wurde oder nicht, eine offenkundige,

durchgängige und klare Tendenz zu einem erhöhten Krebsrisiko. In diesem Zusammenhang wird die statistische Signifikanz durch die klinische Relevanz in den Hintergrund gedrängt.

Es wird vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch darauf hingewiesen, dass der Punktschätzer OR verwendet wird, der wahrscheinlicher ein signifikantes Ergebnis liefert, als der entsprechende RR. Allerdings war der CHMP der Ansicht, dass unabhängig davon, ob OR oder RR verwendet wurde, das Signal besteht, was sogar teilweise beurteilt werden kann, wenn man die rohen Raten betrachtet. Die bestehende Inkohärenz bei den statistischen Zusammenfassungen wird vom CHMP zwar anerkannt, aber der Einfluss auf die Gesamtinterpretation muss als marginal bzw. nicht existent angesehen werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörtert auch die fehlende Kausalität basierend auf den Bradford-Hill-Kriterien, die berücksichtigt und beurteilt wurden. Allerdings widerlegte keines der aufgeführten Argumente die Schlussfolgerung, die aus den Ergebnissen der intranasalen (und oralen) Studien gezogen wurde und besagt, dass ein erhöhtes Krebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Calcitonin besteht.

#### *Pharmakovigilanz*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte die niedrige Anzahl an spontanen Fällen von Krebs nach dem Inverkehrbringen, die im Zusammenhang mit Calcitonin berichtet wurden. Der CHMP stellte fest, dass die niedrige Anzahl an Berichten in dieser speziellen Situation nicht überraschend ist. Denn hier ist das geprüfte Ereignis (d. h. maligne Erkrankungen) in der Zielpopulation nicht ungewöhnlich. Außerdem erhält diese Zielpopulation anderweitig eine Reihe an gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, wodurch das Risiko mit der Zeit steigt. So ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Ärzte einen möglichen Zusammenhang erkennen. Ein weiterer Faktor, der die niedrige Anzahl an Berichten erklären könnte, ist die Tatsache, dass Calcitonin seit fast 40 Jahren über eine Zulassung verfügt. Daher kann die geringe Anzahl an Fällen von Krebs bei Patienten, die mit Calcitonin behandelt werden oder wurden, die in den globalen Sicherheitsdatenbanken zu finden sind, keine Schlussfolgerungen zulassen, vor allem wenn sie gegen Daten aus klinischen Studien aufgewogen werden.

- Nutzen-Risiko-Bewertung insgesamt

Wie bereits erwähnt, wird zugestimmt, dass die PROOF-Studie eine geringfügige Wirksamkeit von Calcitonin zur Risikoreduzierung von vertebrealen Frakturen zeigt. Allerdings beeinflusst die neuen Nachweise bezüglich des Krebsrisikos das Sicherheitsprofil von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln.

In den Meta-Analysen der Studien zu intranasalem Calcitonin weisen die Daten in Richtung eines Anstiegs des Krebsrisikos bei Patienten, die mit intranasalem Calcitonin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden. Wie erwartet steigt das Risiko, wenn die vier Studien ohne Ereignisse ausgeschlossen werden. Diese Daten werden auch von der Meta-Analyse der 3 Studien (C2301, C2302 und A2303), die zu oralen Formulierungen durchgeführt wurden, unterstützt.

Unter Beachtung der potenziellen Einschränkungen der klinischen Studien, die in die Analyse aufgenommen wurden, muss das beobachtete Krebsrisiko gegen den geringen Nutzen von Calcitonin aufgewogen werden.

#### **Schlussfolgerung des Überprüfungsverfahrens**

Die Überprüfung bezog sich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der intranasalen Formulierung von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln beim Anwendungsgebiet der „Behandlung von Osteoporose zur Risikoreduzierung von vertebrealen Frakturen“.

Basierend auf der Gesamtheit der verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit intranasaler Calcitonin enthaltender Arzneimittel und unter Zurkenntnisnahme der Ansichten des Ad-Hoc-Sachverständigentreffens bestätigt der CHMP seine anfängliche Schlussfolgerung, dass die begrenzte Wirksamkeit bei diesem Anwendungsgebiet gegen die Nachweise aus klinischen Studien bezüglich eines erhöhten Krebsrisikos bei Langzeitanwendung von Calcitonin aufgewogen werden muss.

Unter Berücksichtigung der begrenzten Wirksamkeitsnachweise, des Krebsrisikos bei Anwendung von Calcitonin und der langfristigen Dauer der Behandlung, die bei diesem Anwendungsgebiet notwendig ist, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die intranasale Formulierung von Calcitonin zur Behandlung von Osteoporose zur Risikoreduzierung von vertebrealen Frakturen, welche das einzige Anwendungsgebiet für diese Darreichungsform ist, als negativ erachtet.

Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die intranasale Formulierung von Calcitonin, die zur Behandlung von Osteoporose indiziert ist, unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr positiv ist, und empfiehlt die Aussetzung der entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Zur Aufhebung der Aussetzung müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen neue randomisierte kontrollierte Daten vorlegen, die robust nachweisen können, dass der Nutzen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln gegenüber den Risiken bei Patienten mit Osteoporose überwiegt, wobei das erhöhte Krebsrisiko und die erhöhte krebsbedingte Mortalität im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Calcitonin berücksichtigt werden sollten.

#### **Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen injizierbarer Calcitonin enthaltender Arzneimittel**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Calcitonin enthaltende Arzneimittel;
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln, insbesondere neue Daten in Bezug auf das Krebsrisiko.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass Daten aus klinischen Studien Nachweise für ein erhöhtes Krebsrisiko bei Langzeitanwendung von Calcitonin liefern.
- Der Ausschuss prüfte daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis der injizierbaren Calcitonin enthaltenden Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen für jede einzelne genehmigte Indikation und gelangte zu dem Schluss, dass:
  - für die Behandlung von Morbus Paget das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt, vorausgesetzt, dass die Behandlungsdauer auf 3 Monate und auf diejenigen Patienten beschränkt wird, die auf alternative Therapien nicht ansprechen oder sich nicht dafür eignen wie z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Die Behandlungsdauer kann unter außergewöhnlichen Umständen auf 6 Monate ausgedehnt werden und es können regelmäßige Behandlungswiederholungen in Erwägung gezogen werden.
  - für die Prävention eines akuten Verlustes an Knochensubstanz aufgrund einer plötzlichen Immobilisierung, wie z. B. bei Patienten mit vor Kurzem erlittenen osteoporotischen Frakturen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt, vorausgesetzt, dass die Behandlungsdauer auf 2 Wochen beschränkt wird und keinesfalls 4 Wochen überschreitet.

- für die Behandlung von Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt, vorausgesetzt, dass die Behandlung so kurz wie möglich gehalten wird und mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis erfolgt.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass zur Aufrechterhaltung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die oben genannten Indikationen zusätzliche Änderungen in den Produktinformationen (Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) hinsichtlich des Krebsrisikos eingefügt werden müssen –

empfahl der Ausschuss die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln (injizierbare Formulierungen) in Übereinstimmung mit den Änderungen der Produktinformationen, die im Anhang III des CHMP-Gutachtens angeführt sind.

### **Begründung für die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der intranasalen Calcitonin enthaltenden Arzneimittel**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Calcitonin enthaltende Arzneimittel;
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln, insbesondere neue Daten in Bezug auf das Krebsrisiko.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die Daten der klinischen Studien Nachweise für ein erhöhtes Krebsrisiko bei Langzeitanwendung von Calcitonin liefern.
- Der Ausschuss gelangte angesichts der vorherigen Überprüfung und mangels neuer Wirksamkeitsdaten zu der Auffassung, dass die intranasalen Calcitonin enthaltenden Arzneimittel zwar bei der Behandlung einer gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduzierung vertebraler Frakturen effizient sein können, aber die Wirksamkeitsnachweise von intranasalen Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln für diese Indikation nach wie vor begrenzt sind.
- Der Ausschuss berücksichtigte auch, dass Patienten mit Osteoporose langfristig mit intranasalem Calcitonin behandelt werden müssen.
- In Anbetracht der neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Krebsrisiko bei Langzeitanwendung und der begrenzten Wirksamkeit von Calcitonin bei der Osteoporose-Behandlung ist der Ausschuss der Ansicht, dass gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG das Nutzen-Risiko-Verhältnis der intranasalen Formulierungen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln unter normalen Anwendungsbedingungen nicht positiv ist –

empfahl der Ausschuss die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der intranasalen Formulierung von Calcitonin.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen finden sich in Anhang IV des Gutachtens.