



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. Februar 2013
EMA/731082/2012 Rev.1
EMA/H/A-31/1291

Fragen und Antworten zu der Überprüfung von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln

Ausgang eines Verfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Am 19. Juli 2012 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Überprüfung des Nutzens und der Risiken von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln ab und gelangte dabei zu der Auffassung, dass Beweise für ein leicht erhöhtes Krebsrisiko bei langfristiger Anwendung dieser Arzneimittel vorlagen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur empfahl, diese Arzneimittel nur für die kurzfristige Anwendung bei Morbus Paget, akutem Verlust an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation und krebsbedingter Hyperkalzämie zuzulassen. Der Ausschuss gelangte zudem zu der Auffassung, dass der Nutzen von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln bei der Behandlung der Osteoporose nicht gegenüber den Risiken überwiegt und sie daher nicht mehr zur Behandlung dieses Leidens angewendet werden sollten.

Nach erneuter Prüfung bestätigte der Ausschuss seine Empfehlungen am 15. November 2012.

Was ist Calcitonin?

Calcitonin ist ein Hormon, das den Kalziumgehalt der Knochen erhöht und den Kalziumspiegel im Blut senkt.

Im Labor erzeugtes Calcitonin ist in Arzneimitteln enthalten, die zur Behandlung oder Vorbeugung von Leiden angewendet werden, die mit einem Kalziumverlust in den Knochen einhergehen. In der EU wird es zur Behandlung von Osteoporose (eine Erkrankung, bei der die Knochen brüchig werden), Morbus Paget (eine Knochenerkrankung, die mit einem Umbau der Knochen einhergeht und zu Deformationen führen kann) und krebsbedingter Hyperkalzämie (erhöhter Kalziumspiegel im Blut) angewendet. Es wird zudem zur Vorbeugung von akutem Verlust an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, wie etwa bei Patienten mit einer vor Kurzem erlittenen osteoporotischen Fraktur, angewendet.

Calcitonin enthaltende Arzneimittel sind in der EU seit 1973 als Injektions- oder Infusionslösung (Tropfinfusion in eine Vene) und seit 1987 als Nasenspray erhältlich. Sie werden derzeit in den meisten EU-Ländern vertrieben.



Warum wurden Calcitonin enthaltende Arzneimittel überprüft?

Diese Überprüfung wurde aufgrund von vorläufigen Ergebnissen aus zwei Studien zu einem nicht zugelassenen oralen Calcitonin-Präparat eingeleitet, die auf einen möglichen Zusammenhang mit Prostatakrebs hindeuteten. Diese Ergebnisse wurden im November 2010 nationalen Behörden der EU zur Verfügung gestellt.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Calcitonin und Prostatakrebs wurde erstmals 2004 von der Arzneimittelzulassungsbehörde des Vereinigten Königreichs untersucht, allerdings konnte anhand der zu jener Zeit verfügbaren Daten kein Kausalzusammenhang hergestellt werden. Die Angelegenheit wurde 2009 und 2010 auch von der Arbeitsgruppe für Pharmakovigilanz (PhVWP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur untersucht, jedoch lagen zu der Zeit keine ausreichenden Beweise vor, um regulatorische Maßnahmen einzuleiten.

Nach Erhalt der Daten aus den Studien zu dem nicht genehmigten oralen Präparat ersuchte die Arzneimittelzulassungsbehörde des Vereinigten Königreichs den CHMP um eine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln und um ein Gutachten zu der Frage, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Neben den beiden Studien zu dem nicht zugelassenen oralen Calcitonin-Präparat prüfte der CHMP verfügbare Daten zu Nutzen und Risiken von Calcitonin enthaltenden Arzneimitteln, die von den Unternehmen vorgelegt wurden, die diese Arzneimittel vertreiben, sowie Daten aus der wissenschaftlichen Literatur und von Drittparteien. Darüber hinaus prüfte der CHMP nach der Markteinführung erhobene Daten zur Sicherheit, randomisierte kontrollierte Studien und experimentelle Krebsstudien.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass die verfügbaren Daten nahelegen, dass bei Patienten, die über längere Zeiträume mit Calcitonin behandelt wurden, der Anteil derjenigen, bei denen verschiedene Krebskrankheiten auftreten können, größer ist, als bei Patienten, die Placebo erhalten. Obwohl die in den Studien berichteten Krebsraten niedrig waren, schwankte der im Zusammenhang mit Calcitonin beobachtete Anstieg der Krebsraten zwischen 0,7 % in Studien zu der oralen Formulierung und 2,4 % in den Studien zu der nasalen Formulierung. In Anbetracht des begrenzten Nutzens, den Calcitonin aufweist, wenn es zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose angewendet wird, um das Risiko für Wirbelbrüche zu senken, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass bei diesem Leiden der Nutzen von Calcitonin gegenüber den Risiken nicht überwiegt. Da das Nasenspray ausschließlich bei Osteoporose angewendet wird, empfahl der CHMP, diese Formulierung nicht weiter anzuwenden.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bleibt nur für folgende Anwendungsgebiete positiv: Behandlung von Morbus Paget bei Patienten, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, Vorbeugung von akutem Verlust an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, wie etwa bei Patienten mit einer vor Kurzem erlittenen osteoporotischen Fraktur, und Behandlung der krebisbedingten Hyperkalzämie. Allerdings empfahl der CHMP, selbst in diesen Anwendungsgebieten die Behandlung mit Calcitonin auf den kürzestmöglichen Zeitraum unter Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis zu begrenzen. Nach erneuter Prüfung bestätigte der Ausschuss seine Empfehlungen.

Die vollständigen Änderungen der Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie [hier](#).

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten?

- Calcitonin wird nicht mehr zur Behandlung von Osteoporose angewendet. Patienten, die mit Calcitonin-Nasensprays oder anderen Formulierungen von Calcitonin gegen Osteoporose behandelt werden, wird geraten, im Rahmen eines routinemäßigen Termins mit ihrem Arzt zu sprechen, der ihnen eine geeignete alternative Behandlung empfehlen wird.
- Patienten, die injizierbares Calcitonin erhalten und Fragen haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Wie lauten die Empfehlungen für verordnende Ärzte?

- Verordnende Ärzte sollten zur Kenntnis nehmen, dass Calcitonin nicht mehr für die Behandlung von Osteoporose angewendet werden darf.
- Calcitonin wird nur noch als Injektions- und Infusionslösung erhältlich sein und darf nur angewendet werden für:
 - Prävention eines akuten Verlusts an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, mit einer empfohlenen Behandlungsdauer von zwei Wochen und einer maximalen Behandlungsdauer von vier Wochen;
 - Morbus Paget, ausschließlich bei Patienten, die nicht auf alternative Behandlungen ansprechen oder für die solche Behandlungen nicht geeignet sind, und in der Regel auf einen Zeitraum von drei Monaten begrenzt (eine längerfristige Behandlung oder eine erneute zeitweilige Behandlung kann unter Berücksichtigung des Nutzens und der Risiken in Erwägung gezogen werden);
 - krebbsbedingte Hyperkalzämie.
- Die Behandlung mit Calcitonin sollte auf den kürzestmöglichen Zeitraum unter Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis begrenzt werden.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission erging am 13. Februar 2013.