

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van de injecteerbare formuleringen van calcitonine**

**en**

**schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van de intranasale formuleringen van calcitonine**

## Wetenschappelijke conclusies

### Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van calcitonine bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Calcitonine is een hypocalciëmische verbinding die wordt afgescheiden door de schildklier. De hypocalciëmische eigenschappen worden voornamelijk bewerkstelligd door de remming van botresorptie door osteoclasten.

Parenterale formuleringen van calcitonine werden in 1973 voor het eerst toegelaten in Europa. Sinds 1987 is calcitonine ook verkrijgbaar als intranasale formulering. Calcitonine is op dit moment in de meeste Europese lidstaten toegelaten.

Injecteerbaar calcitonine is verkrijgbaar als oplossing voor injectie of infusie in doses van 50, 100 of 200 internationale eenheden (IE)/ml. Eén IE komt overeen met ongeveer 0,2 µg synthetisch zalmcalcitonine. Het middel kan intramusculair, subcutaan of intraveneus worden toegediend. De intranasale formulering is verkrijgbaar in doses van 100 of 200 IE/ml.

Onlangs is er een nieuwe orale formulering voor calcitonine ontwikkeld die bestaat uit het peptidehormoon en 5-CNAC (8-(N-2-hydroxy-5-chloorbenzoyl)-aminocaprylzuur), een pas ontwikkeld middel dat de gastro-intestinale absorptie van peptiden bevordert. In geen van de EU-lidstaten is voor deze nieuwe orale formulering een aanvraag voor goedkeuring ingediend.

Er was al eerder bezorgdheid geuit over de werkzaamheid in bepaalde indicaties, hetgeen in 2000 had geleid tot een verwijzing krachtens artikel 12 van Richtlijn 75/319/EG (overeenkomend met artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG). Na beoordeling van de beschikbare gegevens bracht het CHMP (voorheen het CPMP) op 21 november 2012 een advies uit voor een gunstige baten-risicoverhouding van injecteerbaar calcitonine in de volgende indicaties:

- de preventie van acuut botverlies door plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen;
- de ziekte van Paget;
- hypercalciëmie tengevolge van maligniteit.

Voor intranasaal calcitonine werd de baten-risicoverhouding alleen gunstig beschouwd bij:

- de behandeling van vastgestelde postmenopauzale osteoporose om de kans op wervelfracturen te verlagen; een vermindering van heupfracturen is niet aangetoond.

Het besluit van de Commissie voor deze eerdere verwijzingsprocedure werd op 12 juni 2003 van kracht.

Er is bezorgdheid geuit over een mogelijk verband tussen calcitonine en prostaatkanker. Hier is op verschillende tijdstippen naar gekeken. Uit de beoordeling van de beschikbare gegevens op dat ogenblik door nationale bevoegde instanties kwamen echter geen aanwijzingen naar voren voor een oorzakelijk verband. De kwestie werd echter nauwlettend gevolgd.

In november 2010 werden voorlopige veiligheidsbevindingen met betrekking tot prostaatkanker waargenomen tijdens twee klinische proeven voor de nieuwe orale formulering van calcitonine. Op basis van deze nieuwe veiligheidsinformatie verzocht het Verenigd Koninkrijk het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG een advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van calcitonine bevattende geneesmiddelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het CHMP beoordeelde het op dat moment beschikbare korte- en langetermijnbewijs voor de werkzaamheid van calcitonine in de goedgekeurde indicaties (overeenkomstig het besluit van de Commissie van 12 juni 2003) en de informatie over het risico op kanker met calcitonine uit preklinische onderzoeken, klinische proeven, spontane meldingen na het in de handel brengen, farmaco-epidemiologische onderzoeken en gepubliceerde literatuur. Het CHMP bestudeerde ook informatie die tijdens de verwijzingsprocedure door derde partijen werd verstrekt.

- **Werkzaamheid**

In de huidige procedure werden de indicaties beoordeeld die op dit moment overeenkomstig de uitkomst van de vorige, in 2003 afgeronde verwijzingsprocedure zijn goedgekeurd.

Naast de gepubliceerde literatuur met betrekking tot het gebruik van injecteerbaar calcitonine voor hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit werd deze indicatie verder ondersteund door het bestaande gebruik ervan in de klinische praktijk.

Het bewijs voor werkzaamheid van het gebruik van injecteerbaar calcitonine bij de preventie van acuut botverlies is gebaseerd op gepubliceerde literatuur. Het CHMP aanvaardde dat er enig bewijs voor werkzaamheid in deze indicatie is geleverd, voornamelijk door het onderzoek door Tsakalakis *et al.*

Voor de ziekte van Paget is het bewijs voor werkzaamheid gebaseerd op gepubliceerde literatuur van een aantal kleine onderzoeken waarin de behandelduur in de meeste gevallen tussen 3 en 18 maanden lag. Op grond van deze gegevens bevestigde het CHMP de voordelen van injecteerbaar calcitonine bij de kortdurende behandeling van de ziekte van Paget.

De indicatie van preventie van fracturen bij osteoporose wordt ondersteund door resultaten van een redelijk groot, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek met de naam PROOF-onderzoek (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures - preventie van recidiverende osteoporotische fracturen). Uit dit centrale onderzoek bleek dat slechts een van de onderzochte doses (200 IE calcitonine/dag) gepaard ging met een statistisch significant effect, hoewel voor deze dosis geen statistische significantie werd verkregen wanneer patiënten met ten minste twee nieuwe wervelfracturen werden geanalyseerd. Naast een tekortschietende dosisrespons worden de resultaten van dit onderzoek verder beperkt door belangrijke methodologische beperkingen (geen correctie voor meervoudig onderzoek en een zeer hoog percentage van patiënten dat het onderzoek verlaat). Afgezien van deze beperkingen lijkt het totale klinische voordeel van calcitonine bij osteoporose zeer bescheiden: de absolute vermindering is ongeveer respectievelijk 6% en 1,7% bij patiënten met  $\geq 1$  en  $\geq 2$  nieuwe wervelfracturen vergeleken met patiënten die placebo kregen.

- **Veiligheid**

Tijdens deze procedure beoordeelde het CHMP het beschikbare bewijs voor het risico op kanker bij gebruik van calcitonine.

De resultaten van de grootste van de met intranasaal calcitonine uitgevoerde proeven, onderzoek CT320 (ook bekend als het PROOF-onderzoek), leveren bewijs voor een verhoogd risico op kanker in de calcitoninearm vergeleken met placebo, hoewel met de gerapporteerde resultaten geen statistische significantie werd verkregen (relatief risico, 95% CI: 1,47 (0,91-2,36)).

Verder bewijs voor een mogelijk verband tussen calcitonine en het risico op kanker komt van een meta-analyse van 17 gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met intranasaal calcitonine dat door een van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werd uitgevoerd. De oddsratio (OR) voor de incidentie van kanker in deze proeven met patiënten die werden behandeld met calcitonine bedroeg 1,61 (1,11-2,34). Bij inclusie van de proeven zonder meldingen van maligniteit is de geschatte OR 2,12. De verhoging van het absolute risico op kanker voor patiënten die behandeld werden met calcitonine vergeleken met placebo in de intranasale proeven bedroeg 2,36%. De meest gemelde maligniteiten in deze proeven waren basaalcelcarcinoom en borstkanker.

Daarnaast wees de mortaliteitsanalyse uit dat alleen met calcitonine behandelde patiënten aan kanker overleden tijdens deze proeven, wat suggereert dat calcitonine de tumorgroei versnelt.

Verder bewijs voor een positief verband tussen calcitonine en kanker kwam van de analyse van recent uitgevoerde proeven met de nieuwe orale calcitonineformulering. Twee daarvan betroffen onderzoeken naar osteoarthritis (C2301 en C2302), waarin de patiënten tweemaal daags 0,8 mg kregen toegediend. Het derde betrof onderzoek A2303, een fase III-onderzoek met de nieuwe orale calcitonineformulering, dat werd uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

In de eerste van deze proeven (onderzoek C2301) werd een statistisch significant verhoogd risico op kanker gemeld bij patiënten die behandeld werden met calcitonine vergeleken met placebo (relatief incidentierisico 4,13 (1,67-10,19)). De meest gemelde maligniteit in dit onderzoek was prostaatkanker. Als gevolg daarvan werd een intensief post-hocscreeningsprogramma voor prostaatkanker ten uitvoer gebracht voor alle mannelijke deelnemers in de twee osteoarthritisproeven. Het verhoogde risico op kanker met calcitonine in de andere twee proeven met de nieuwe orale formulering was niet statistisch significant (relatief incidentierisico van respectievelijk 1,61 (0,81-3,16) en 1,10 (0,82-1,48) voor onderzoeken C2302 en A2303). Mogelijke verklaringen voor deze tegenstrijdige resultaten zijn onder meer de lagere dosis in de osteoporoseproef en voortijdige stopzetting van mannelijke patiënten en een intensief screeningsprogramma voor prostaatkanker in de tweede osteoarthritisproef, waarbij extra gevallen werden vastgesteld en dat een mogelijke onevenwichtige verdeling van kankergevallen over de verschillende behandelarmen in deze proeven kan hebben gemaskeerd. In alle proeven werd echter een hogere incidentie van maligniteiten gemeld bij met calcitonine behandelde patiënten vergeleken met placebo. Verder liet de meta-analyse van de proeven met de nieuwe formulering een statistisch significante toename zien van het relatieve incidentierisico voor met calcitonine behandelde patiënten, namelijk 1,33 (1,035-1,72), vergelijkbaar met de toename die werd waargenomen tijdens de intranasale proeven. Bovendien was in deze proeven de kankermortaliteit opnieuw aanzienlijk hoger bij met calcitonine behandelde patiënten vergeleken met placebo: 7 gevallen (37,5%) tegen 2 (10,5%).

Wat betreft prostaatkanker: uit verstrekte informatie over waarden van het prostaatspecifieke antigeen (PSA-waarden) van alle mannelijke patiënten in de eerste twee osteoarthritisonderzoeken C2301 en C2302 bleek dat calcitonine geen invloed heeft op de PSA-waarden. De PSA-analyse is echter op zichzelf van beperkte waarde aangezien het bekend is dat andere factoren dan prostaatkanker de PSA-waarden kunnen beïnvloeden en de analyse geen verklaring kan geven voor de hogere incidentie van prostaatkanker bij met calcitonine behandelde patiënten. Een aantal gepubliceerde onderzoeken met prostaatkankercellijnen en diermodellen hebben er ook op gewezen dat calcitonine een rol zou kunnen spelen bij de progressie van prostaatkanker. Hoewel deze onderzoeken op zichzelf tot dusver onvoldoende werden geacht om een oorzakelijk verband vast te stellen vanwege enkele belangrijke beperkingen en het ontbreken van overtuigend bewijs

voor een risico voor de mens, krijgen ze in het licht van de recentere gegevens van de klinische proeven met calcitonine een nieuwe betekenis.

De gegevens van de Sanofi-Aventis geneesmiddelenbewakingdatabank en de Novartis wereldwijde veiligheidsdatabank werden ook geanalyseerd om alle gevallen vast te stellen die behoren tot de systeemorgaanklasse benigne, maligne en ongespecificeerde tumoren. Rekening houdend met het feit dat het merendeel van de gevallen zeer summier zijn gedocumenteerd, is het niet haalbaar om uitsluitend op grond van spontane meldingen causaliteit voor een ongewenst effect als kanker vast te stellen.

De consistentie van de resultaten van de orale en intranasale proeven wijst er op dat de gemelde voorvallen in een oorzakelijk verband staan met calcitonine. Het merendeel van de in de calcitonineproeven gemelde kankergevallen deed zich voor na 12 maanden behandeling. Een mogelijke verklaring voor de relatief korte tijd tot het ontstaan van de kanker is dat calcitonine de tumorprogressie stimuleert en niet de oncogenese, wat ook gesuggereerd is in de gepubliceerde literatuur op het gebied van de rol van calcitonine bij prostaatkanker. Ondanks het feit dat calcitonine waarschijnlijk is betrokken bij de stimulatie van kanker is het precieze mechanisme dat het verhoogde optreden van maligniteiten bij met calcitonine behandelde patiënten zou kunnen verklaren echter nog niet volledig opgehelderd.

Het teruglopende gebruik van calcitonine in de afgelopen jaren wijst erop dat het beperkt mogelijk is om het verband nader te onderzoeken met epidemiologische onderzoeken, wat hoe dan ook moeilijk uitvoerbaar en goed controleerbaar is voor alle mogelijke versturende variabelen voor kanker.

In het algemeen lijkt er voldoende en consistent bewijs te zijn uit de intranasale en orale calcitonineproeven dat calcitonine gepaard gaat met een verhoogd risico op kanker. Dit is hoogstwaarschijnlijk te wijten aan versnelde tumorgroei, wat ook in de gepubliceerde literatuur is gesuggereerd.

### **Algehele conclusie**

- Behandeling van osteoporose ter vermindering van het risico op wervelfracturen (intranasale formulering)

De beperkte werkzaamheidsgegevens in deze indicatie moeten worden afgewogen tegen het verhoogde risico op kanker, zoals aangetoond bij de analyse van calcitonineproeven. De consistentie van het bewijs uit de gegevens van alle klinische proeven wijst sterk op een oorzakelijk verband. Hoewel er enige onzekerheid is over de ware omvang van dit risico, dat per proef verschillend lijkt te zijn, is het relatieve risico consequent hoger bij patiënten die behandeld werden met calcitonine vergeleken met placebo.

Gezien het beperkte bewijs voor werkzaamheid, het risico op kanker dat met het gebruik van calcitonine gepaard gaat en de lange behandelduur die voor deze indicatie nodig is, wordt de baten-risicoverhouding voor de intranasale formulering van calcitonine voor de behandeling van osteoporose ter vermindering van het risico op wervelfracturen, de enige indicatie voor deze farmaceutische vorm, als negatief beschouwd.

- Behandeling van de ziekte van Paget (injecteerbare formulering)

Zoals eerder besproken is de werkzaamheid van calcitonine bij de behandeling van de ziekte van Paget beperkt en wordt deze gedeeltelijk gevalideerd door het algemeen bekende gebruik en de farmacologische plausibiliteit ervan.

Met het oog op de veiligheidsproblemen was het CHMP van mening dat het nodig was de doelpopulatie voor deze indicatie te beperken. Gezien de beschikbaarheid van alternatieve behandelingen in deze indicatie besloot het CHMP dat het gebruik van calcitonine bij de ziekte van Paget moet worden beperkt tot drie maanden en alleen bij patiënten die niet reageren op alternatieve behandelingen of voor wie dergelijke behandelingen niet geschikt zijn, bijvoorbeeld patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Het CHMP besloot dat de behandelduur onder uitzonderlijke omstandigheden, bijvoorbeeld bij patiënten met een dreigende pathologische fractuur, mag worden verlengd tot een aanbevolen maximale duur van 6 maanden. Er werd ook besloten dat bij deze patiënten periodieke herhaling van de behandeling mag worden overwogen, daarbij rekening houdend met de potentiële voordelen en het verband van kanker met langdurig gebruik van calcitonine.

- Preventie van acuut botverlies door plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen (injecteerbare formulering)

In deze indicatie is slechts beperkt bewijs voor werkzaamheid beschikbaar. Naar verwachting wordt het mogelijke risico op kanker echter beperkt door de kortdurende aard van het bedoelde gebruik van calcitonine bij deze patiënten, en daarom wordt de baten-risicoverhouding als positief beschouwd, echter bij een beperkte behandelduur. De aanbevolen behandelduur is twee weken en mag in elk geval niet langer zijn dan vier weken.

- Behandeling van hypercalciëmie tengevolge van maligniteit (injecteerbare formulering)

De werkzaamheid van calcitonine in deze indicatie wordt ondersteund door het bestaande gebruik van calcitonine in de klinische praktijk. De aard van de indicatie in de setting van kanker in een gevorderd stadium in aanmerking genomen wordt de baten-risicoverhouding in deze indicatie toch als positief beschouwd.

### **Risicobeperkende maatregelen**

Om een positieve baten-risicoverhouding te handhaven voor de indicaties van de injecteerbare formulering van calcitonine bevattende middelen heeft het CHMP aanbevolen wijzigingen in de productinformatie aan te brengen, voornamelijk met betrekking tot het risico op kanker.

Het Comité stemde ook in met een waarschuwingsbrief voor medewerkers in de gezondheidszorg ('Dear Healthcare Professional Communication', DHPC), waarin de uitkomst van de onderhavige beoordeling wordt beschreven.

### **Baten-risicoverhouding**

Het Comité heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van calcitonine bevattende injecteerbare formuleringen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Paget, hypercalciëmie tengevolge van maligniteit en voor de preventie van acuut botverlies door plotselinge immobilisatie positief blijft onder normale gebruiksomstandigheden, behoudens de beperkingen met betrekking tot de indicatie (voor de ziekte van Paget), de beperking van behandelduur en de in de productinformatie op te nemen waarschuwingen.

Het Comité heeft ook geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de calcitonine bevattende intranasale formulering die is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose niet langer positief is onder normale gebruiksomstandigheden en heeft aanbevolen de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen te schorsen.

Voor de opheffing van de schorsing dient/dienen de houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde gegevens te overleggen op basis waarvan onomstotelijk kan worden aangetoond dat de voordelen van calcitonine bevattende

geneesmiddelen groter zijn dan de risico's ervan bij patiënten met osteoporose, rekening houdend met het verhoogde risico op kanker en kankermortaliteit dat met langdurig gebruik van calcitonine gepaard gaat.

### **Heronderzoeksprocedure**

Nadat het CHMP bij de bijeenkomst in juli 2012 het advies en de aanbevelingen had uitgebracht, ontving het op 8 augustus 2012 een aanvraag voor een heronderzoek van Therapicon, een van de houders van de handelsvergunning die bij de verwijzing betrokken waren. De redenen voor het heronderzoek kwamen op 22 september 2012 binnen. Het heronderzoek van het advies van het CHMP had betrekking op de baten-risicoverhouding van de intranasale formulering van calcitonine bij de indicatie 'behandeling van osteoporose ter vermindering van het risico op wervelfracturen'.

De wetenschappelijke punten waarover verschil van mening bestond en die in de gedetailleerde redenen van de houder van de handelsvergunning werden aangehaald, betroffen werkzaamheidsaspecten, veiligheidsaspecten met betrekking tot het risico op kanker (niet-klinische, geneesmiddelenbewakings- en statistische kwesties) en de algehele beoordeling van de baten en risico's. De conclusies die het CHMP opstelde in reactie op de punten die door de houder van de handelsvergunning aan de orde werden gesteld, worden hieronder weergegeven.

Het CHMP consulteerde op 6 november 2012 tevens een groep van experts om hun visie op een aantal kwesties te horen.

- **Werkzaamheidsaspecten**

Het CHMP onderschrijft dat het PROOF-onderzoek ondersteunend bewijs biedt dat de intranasale formulering van calcitonine effectief is wat de frequentie van wervelfracturen betreft in de groep die de dosis van 200 IE kreeg (met een bijbehorende p-waarde van 0,032), terwijl in de groepen die een lagere (100 IE) en een hogere (400 IE) dosis kregen geen statistisch significante veranderingen werden gezien. Echter, zoals al eerder door het CHMP werd geconcludeerd, bestaan er zorgen over het feit dat in dit onderzoek geen dosis-responsrelatie werd gezien en dat het onderzoek methodologische beperkingen heeft.

De houder van de handelsvergunning voerde aan dat de verbetering van de botmineraaldichtheid (BMD) de effectiviteit met betrekking tot fracturen onderschat. Het CHMP was van mening dat de BMD nog steeds als een belangrijke surrogaatmarker wordt beschouwd, die een bescheiden maar statistisch significante stijging in vergelijking met placebo liet zien.

- **Veiligheidsaspecten**

De houder van de handelsvergunning wees op een aantal niet-klinische, geneesmiddelbewakings- en statistische kwesties die verband hielden met de beoordeling van het CHMP van het risico op kanker bij gebruik van calcitonine bevattende geneesmiddelen.

#### *Niet-klinische aspecten*

Het CHMP is van mening dat het niet mogelijk is om op basis van de resultaten van de gepubliceerde, niet-klinische in-vitro-onderzoeken een conclusie te trekken over het verband tussen calcitonine en kanker. De gegevens wijzen erop dat voor prostaatkanker een zeker verband bestaat, maar het is niet mogelijk om deze resultaten te generaliseren. De meest relevante, niet-klinische onderzoeken zijn de chronische carcinogeniteitsproeven bij ratten en muizen en deze zijn niet conclusief wat het carcinogene potentieel van calcitonine betreft.

### *Statistische aspecten (meta-analyse)*

De houder van de handelsvergunning wees op een aantal methodologisch zwakke punten in de meta-analyse van de 17 intranasale calcitonineonderzoeken en overlegde een heranalyse van de gegevens. De houder van de handelsvergunning voerde aan dat de onderzoeken die in de meta-analyse zijn meegenomen een gedefinieerde PICO (**p**atiëntengroep, **i**nterventie, **c**ontrolegroep en **o**itkomst [**o**utcome]) missen. Het CHMP merkte op dat meta-analyses op basis van een veiligheidssignaal per definitie post hoc worden uitgevoerd, omdat een dergelijke analyse tot doel heeft om potentiële schade voor patiënten kwantitatief uit te sluiten. Het CHMP was van mening dat de toegepaste methodologie voor dit doel toereikend was.

De houder van de handelsvergunning betwistte ook de validiteit van het bewijs dat afkomstig is uit de beschikbare klinische proeven die de werkzaamheid van het geneesmiddel onderbouwen, en gaf hiervoor als argument dat het bewijs vanwege versturende factoren niet voor de veiligheid geldt. Hoewel dit argument misschien valide is voor observationele onderzoeken, is het CHMP van mening dat het onwaarschijnlijk is dat in de gerandomiseerde klinische proeven potentiële vertekening (bias) voorkomt die voor één van de behandelingsgroepen gunstig is, omdat de randomisatieprocedure ervoor zorgt dat de groepen voldoende evenwichtig zijn. En zelfs al zou deze bias bestaan, dan nog bestaat er volgens het CHMP bewijs voor een verhoogd risico op kanker bij personen die aan het geneesmiddel worden blootgesteld – met een zekere mate van consistentie, met name in de grotere onderzoeken.

De houder van de handelsvergunning is van mening dat de uitsluiting uit de meta-analyse van vier onderzoeken waarin geen kanker werd gezien grond mist. Het CHMP erkent dat de inclusie of exclusie van afzonderlijke onderzoeken de algehele oddsratio (OR) in verschillende richtingen zal beïnvloeden, en vindt het redelijk om sensitiviteitsanalyses uit te voeren om de robuustheid van de resultaten te beoordelen. De verschillen worden niet voldoende overtuigend gevonden om de eerdere conclusie van het CHMP met betrekking tot het verhoogde risico op kanker bij calcitonine bevattende geneesmiddelen te wijzigen.

De houder van de handelsvergunning zet een vraagteken bij de resultaten van de meta-analyse vanwege de toepassing van het 'fixed effects'-model, terwijl er sprake is van heterogeniteit. Het CHMP is van mening dat dit argument mogelijk valide is voor de meta-analyse die op de onderzoeken met de orale formuleringen is uitgevoerd, maar dat het niet kan gelden voor de analyse van alle intranasale onderzoeken, omdat hierbij geen duidelijke heterogeniteit is waargenomen. Bovendien bestaat er, los van de discussie of in een aantal gevallen wel of geen statistische significantie is bereikt, een evidente, consistente en onmiskenbare trend naar een verhoogd risico op kanker. In dit kader weegt de klinische relevantie zwaarder dan de statistische significantie.

De houder van de handelsvergunning wees er tevens op dat de puntschatting van de OR wordt gebruikt, waarbij de kans op een significant resultaat groter is dan bij gebruik van het corresponderende relatieve risico (RR). Het CHMP was echter van mening dat het signaal duidelijk is, ongeacht of de OR of het RR wordt gebruikt, en dat het zelfs voor een deel al waarneembaar is als enkel naar de ruwe gegevens wordt gekeken. Het CHMP erkent de inconsistentie in de samenvattende statistische gegevens maar is van mening dat de invloed daarvan op de algehele interpretatie als marginaal of niet bestaand moet worden beschouwd.

De houder van de handelsvergunning geeft ook aan dat er geen causaliteit bestaat volgens de Bradford-Hill-criteria, die zijn toegepast en beoordeeld. Geen van de aangevoerde argumenten weerleggen echter de conclusie die uit de resultaten van de intranasale (en orale) onderzoeken is



getrokken. Deze resultaten wijzen erop dat het gebruik van calcitonine met een verhoogd risico op kanker gepaard gaat.

#### *Geneesmiddelenbewaking*

De houder van de handelsvergunning wees op het geringe aantal gevallen van kanker dat na de markttoelating spontaan is gemeld. Het CHMP merkte op dat het lage aantal meldingen niet onverwacht is in deze specifieke situatie, waarin het voorval dat wordt onderzocht (d.w.z. maligniteit) niet zeldzaam is in de doelpopulatie, de doelpopulatie gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgt en het risico met de tijd toeneemt. Hierdoor is het heel onwaarschijnlijk dat artsen een mogelijke relatie kunnen vaststellen. Een andere factor die het lage aantal meldingen zou kunnen verklaren is dat calcitonine al bijna 40 jaar is geregistreerd. Daarom kunnen geen conclusies worden getrokken uit het feit dat in de wereldwijde veiligheidsdatabases slechts weinig meldingen worden gevonden van kanker bij patiënten die met calcitonine zijn of worden behandeld, zeker niet als dit wordt afgewogen tegen de gegevens uit de klinische proeven.

- Algehele beoordeling van de baten en risico's

Zoals eerder gezegd is men het erover eens dat calcitonine in het PROOF-onderzoek een bescheiden effectiviteit laat zien wat de afname van wervelfracturen betreft. Het nieuwe bewijs over het risico op kanker heeft echter invloed op het veiligheidsprofiel van calcitonine bevattende geneesmiddelen.

De gegevens uit de meta-analyse van de intranasale calcitonineonderzoeken wijzen in de richting van een verhoging van het risico op kanker bij patiënten die met intranasaal calcitonine worden behandeld in vergelijking met placebo. Zoals verwacht is het risico groter wanneer de vier onderzoeken waarin geen kanker werd gezien, worden uitgesloten. Deze gegevens worden tevens ondersteund door de meta-analyse van de drie onderzoeken (C2301, C2302 en A2303) die met de orale formuleringen zijn verricht.

Onder erkenning van de potentiële tekortkomingen van de klinische proeven die in de analyse zijn opgenomen, moet het waargenomen verhoogde risico op kanker worden afgewogen tegen het bescheiden voordeel van calcitonine.

#### **Algehele conclusie van de heronderzoeksprocedure**

Het doel van het heronderzoek was de beoordeling van de baten/risico's van de intranasale formulering van calcitonine bevattende geneesmiddelen voor de indicatie 'behandeling van osteoporose ter vermindering van het risico op wervelfracturen'.

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van intranasale calcitonine bevattende geneesmiddelen en met inachtneming van het advies van de ad-hoc-expertmeeting bevestigde het CHMP zijn initiële conclusie dat de beperkte werkzaamheid bij deze indicatie moet worden afgewogen tegen het bewijs uit klinische proeven voor een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine.

Gezien het beperkte bewijs voor werkzaamheid, het risico op kanker bij gebruik van calcitonine en de lange duur van de behandeling die voor deze indicatie nodig is, wordt de baten-risicoverhouding negatief geacht voor de intranasale formulering van calcitonine, gebruikt voor de behandeling van osteoporose teneinde het risico op wervelfracturen te verminderen, wat de enige indicatie voor deze farmaceutische vorm is.

Het Comité concludeert derhalve dat de baten-risicoverhouding van de calcitonine bevattende intranasale formuleringen die voor de behandeling van osteoporose zijn geïndiceerd, niet langer

positief is onder normale gebruiksomstandigheden en adviseert om de bijbehorende handelsvergunningen te schorsen.

Om de schorsing ongedaan te maken dient/dienen de houder(s) van de handelsvergunning nieuwe, gerandomiseerde, gecontroleerde gegevens te overleggen, die robuust kunnen aantonen dat de voordelen van calcitonine bevattende geneesmiddelen bij patiënten met osteoporose opwegen tegen de risico's, waarbij het verhoogde risico op kanker en kankermortaliteit bij langdurig gebruik van calcitonine in aanmerking wordt genomen.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van de injecteerbare calcitonine bevattende geneesmiddelen**

Overwegende dat

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor calcitonine bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het Comité alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van calcitonine bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd, in het bijzonder nieuwe gegevens met betrekking tot het risico op kanker;
- het Comité van oordeel is dat de gegevens van klinische onderzoeken bewijs leveren voor een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine;
- het Comité daarom de baten-risicoverhouding heeft bestudeerd van injecteerbare calcitonine bevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden in elke goedgekeurde indicatie en heeft geconcludeerd dat:
  - voor de behandeling van de ziekte van Paget de baten-risicoverhouding positief blijft mits de gebruiksduur wordt beperkt tot drie maanden en alleen voor patiënten die niet reageren op alternatieve behandelingen of voor wie dergelijke behandelingen niet geschikt zijn, bijvoorbeeld patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, waarbij de behandelduur onder uitzonderlijke omstandigheden mag worden verlengd tot maximaal zes maanden en periodieke herhaling van de behandeling mag worden overwogen;
  - voor de preventie van acuut botverlies door plotselinge immobilisatie, zoals bij patiënten met recente osteoporotische fracturen, de baten-risicoverhouding positief blijft mits de gebruiksduur wordt beperkt tot twee weken en in elk geval niet langer is dan vier weken;
  - voor de behandeling van hypercalciëmie tengevolge van maligniteit de baten-risicoverhouding positief blijft mits de behandelduur wordt beperkt tot een zo kort mogelijke tijd met de minimale werkzame dosis;
- het Comité van oordeel was dat voor de handhaving van een positieve baten-risicoverhouding voor de bovenstaande indicaties aanvullende veranderingen met betrekking tot het risico op kanker dienen te worden opgenomen in de productinformatie (rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, en rubriek 4.8 Bijwerkingen);

adviseerde het Comité daarom tot wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van calcitonine bevattende geneesmiddelen (injecteerbare formuleringen) overeenkomstig de wijzigingen in de productinformatie, zoals uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP.

## **Redenen voor de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van de intranasale calcitonine bevattende geneesmiddelen**

Overwegende dat

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor calcitonine bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het Comité alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van calcitonine bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd, in het bijzonder nieuwe gegevens met betrekking tot het risico op kanker;
- het Comité van mening is dat de gegevens van klinische onderzoeken bewijs leveren voor een verhoogd risico op kanker bij langdurig gebruik van calcitonine;
- het Comité in het licht van de eerdere beoordeling en bij het ontbreken van nieuwe werkzaamheidsgegevens van oordeel was dat de intranasale calcitonine bevattende geneesmiddelen werkzaam kunnen zijn bij de behandeling van vastgestelde postmenopauzale osteoporose om het risico op wervelfracturen te verlagen. Het bewijs voor de werkzaamheid van intranasale calcitonine bevattende geneesmiddelen bij deze indicatie blijft echter beperkt;
- het Comité ook in aanmerking nam dat bij patiënten met osteoporose intranasale behandeling met calcitonine langdurig moet worden toegediend;
- met het oog op de nieuwe veiligheidsproblemen met betrekking tot het risico op kanker bij langdurig gebruik en de beperkte werkzaamheid van calcitonine bij de behandeling van osteoporose het Comité van mening is dat uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten-risicoverhouding van de intranasale formuleringen van calcitonine bevattende geneesmiddelen niet positief is onder normale gebruiksomstandigheden;

adviseerde het Comité daarom tot schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van de intranasale formulering van calcitonine.

De voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn uiteengezet in bijlage IV bij het advies.