

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВО НА  
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,  
ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, ЗАЯВИТЕЛИ,  
ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

**Притежатели на разрешение за употреба**

| <b><u>Страна-членка</u></b> | <b><u>Притежател на разрешението за употреба</u></b>                                                     | <b><u>Търговско име</u></b><br><b><u>Име</u></b> | <b><u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u></b> | <b><u>Лекарствена форма</u></b> | <b><u>Път на въвеждане</u></b> |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>АТ - Австрия</b>         | Astra Zeneca Österreich GmbH<br>Schwarzenbergplatz 7<br>1037 Wien                                        | Casodex                                          | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>АТ - Австрия</b>         | Genericon Pharma Ges.m.b.H.<br>Hafnerstraße 211<br>8054 Graz                                             | Bicalutamid "Genericon"                          | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>АТ - Австрия</b>         | Genericon Pharma Ges.m.b.H.<br>Hafnerstraße 211<br>8054 Graz                                             | Bicalutanorm "Genericon"                         | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>АТ - Австрия</b>         | Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH<br>Albert-Schweitzer Gasse 3<br>1140 Wien                         | Bicalutamid-ratiopharm                           | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>БЕ - Белгия</b>          | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussel                                         | Casodex                                          | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>БГ - България</b>        | AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability<br>Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU,<br>UK                          | Casodex                                          | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>CS – Република Чехия</b> | AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom | Casodex                                          | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |
| <b>CS -</b>                 | Ingers Industrial Solutions S.R.O.                                                                       | Bicaluplex                                       | 150 mg                                                                                      | филмирана таблетка              | перорално                      |

| <u>Страна-членка</u> | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                                            | <u>Търговско име</u> | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u> | <u>Път на въвеждане</u> |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Република Чехия      | BRNO Jeneweinova 51a<br>617 00 Brno                                                                      |                      |                                                                                      |                          |                         |
| CY - Кипър           | AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| DA - Дания           | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>2620 Albertslund                                                    | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| EL - Гърция          | Astrazeneca SA<br>4 Theotocopoulou & Astronauton<br>151 25 Marousi-Athens                                | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| EL - Гърция          | Dermos Мелѐ -pharmaceutica<br>25 Paraschou str.<br>Athens                                                | Verodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| EL - Гърция          | Alvia SA<br>18th klm Athens-Marathon Ave<br>153 44 Pallini Attiki                                        | Bicalut              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| EL - Гърция          | Genepharm SA<br>18th klm Marathon Ave<br>153 44 Pallini Attiki                                           | Bicamide / Genepharm | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| ET - Естония         | Astrazeneca UK Ltd.<br>Stanhope Gate 15<br>London W1K 1LN<br>United Kingdom                              | Casodex              | 150mg                                                                                | филмирана таблетка       | перорално               |
| FI - Финландия       | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3                                                                         | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |

| <u>Страна-членка</u> | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                 | <u>Търговско име</u>        | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u>     | <u>Път на въвеждане</u> |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| FI - Финландия       | 02200 Espoo<br>Ratiopharm GmbH<br>Graf-Arco-Strasse 3<br>89079 Ulm<br>Germany | Lukasenomid                 | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI - Финландия       | Ratiopharm GmbH<br>Graf-Arco-Strasse 3<br>89079 Ulm<br>Germany                | Bicalutamid CT-Arzneimittel | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI - Финландия       | Ratiopharm GmbH<br>Graf-Arco-Strasse 3<br>89079 Ulm<br>Germany                | Bicalutamid Ratiopharm      | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI - Финландия       | Ratiopharm GmbH<br>Graf-Arco-Strasse 3<br>89079 Ulm<br>Germany                | Bicalutamid Ribosepharm     | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI - Финландия       | Avansor Pharma Oy<br>Tekniikantie 14<br>02150 Espoo                           | Bicavan                     | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI - Финландия       | Synthon B V<br>Microweg 22<br>6545 GN Nijmegen<br>The Netherlands             | Bikalutamidi Synthon        | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI - Финландия       | Alternova Oy Ab<br>Rajatorpantie 41 C<br>01640 Vantaa                         | Bicalutamid Alternova       | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| FI -                 | Peseri Trading Limited                                                        | Alidex                      | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |

| <u>Страна-членка</u>  | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                                             | <u>Търговско име</u> | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u>     | <u>Път на въвеждане</u> |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Финландия</b>      | El Greco House<br>20 Queen Frederiks Street, Office 301<br>1066 Nicosia, Cyprus                           |                      |                                                                                      |                              |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Peseri Trading Limited<br>El Greco House<br>20 Queen Frederiks Street, Office 301<br>1066 Nicosia, Cyprus | Bicadex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Orion Corporation<br>Orionintie 1, PO Box 65<br>02101 Espoo                                               | Bicalutamid Orion    | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Peseri Trading Limited<br>El Greco House<br>20 Queen Frederiks Street, Office 301<br>1066 Nicosia, Cyprus | Bicalutamide Peseri  | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Tad Pharma GmbH<br>Heinz-Lohmann-Strasse 5<br>27472 Cuxhaven, Germany                                     | Bicatad              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Peseri Trading Limited<br>El Greco House<br>20 Queen Frederiks Street, Office 301<br>1066 Nicosia, Cyprus | Biclad               | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Duralutamide         | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Grelutamide          | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI -</b>           | Helm Pharmaceuticals GmbH                                                                                 | Henlutamide          | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |

| <u>Страна-членка</u>  | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                                             | <u>Търговско име</u> | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u>     | <u>Път на въвеждане</u> |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Финландия</b>      | Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                                                |                      |                                                                                      |                              |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Inatamide            | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Konlutamide          | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Saputamide           | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Skylutamide          | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Helm Pharmaceuticals GmbH<br>Nordkanalstr. 28<br>20097 Hamburg, Germany                                   | Timutamide           | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FI - Финландия</b> | Peseri Trading Limited<br>El Greco House<br>20 Queen Frederiks Street, Office 301<br>1066 Nicosia, Cyprus | Lutamide             | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>FR - Франция</b>   | AstraZeneca<br>1, place Renault<br>92844 Rueil Malmaison Cedex                                            | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>HU - Унгария</b>   | Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest,<br>Ráskay Lea u. 44. Hungary                                           | Bilutamid            | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>HU - Унгария</b>   | AstraZeneca Kft.<br>Park u. 3                                                                             | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |

| <u>Страна-членка</u>   | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                                                                     | <u>Търговско име</u> | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u>     | <u>Път на въвеждане</u> |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>IS - Исландия</b>   | Törökbálint<br>H-2045<br>AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom | Casodex              | 150mg                                                                                | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>IT - Италия</b>     | Astrazeneca S.P.A.<br>Palazzo Volta<br>Via F. Sforza<br>20080 - Basiglio (MI)                                                     | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>LT - Литва</b>      | AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom                          | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>LU - Люксембург</b> | NV AstraZeneca SA<br>110 rue E. Van Ophem<br>B-1180 Bruxelles<br>Belgium                                                          | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>LV - Латвия</b>     | AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom                          | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка перорално |                         |
| <b>NO - Норвегия</b>   | AstraZeneca AS<br>Boks 200 Vinderen<br>0319 Oslo                                                                                  | Casodex              | 150mg                                                                                | филмирана таблетка перорално |                         |

| <u>Страна-членка</u>   | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                                            | <u>Търговско име</u> | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u> | <u>Път на въвеждане</u> |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>PL - Полша</b>      | AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| <b>PT - Португалия</b> | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira, 7<br>Valejas - 2745-663 Barcarena      | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| <b>PT - Португалия</b> | Generis Farmacêutica, S.A.<br>Office Park da Beloura - Edifício 4<br>Quinta da Beloura 2710-444 Sintra   | Bicalutamida Generis | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| <b>PT - Португалия</b> | Generis Farmacêutica, S.A.<br>Office Park da Beloura - Edifício 4<br>Quinta da Beloura 2710-444 Sintra   | Bicalutamida Prostec | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| <b>PT - Португалия</b> | Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A.<br>Rua João de Deus, 19<br>Venda Nova 2700-487 Amadora           | Bicalutamida Etsi    | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| <b>RO-Румъния</b>      | AstraZeneca UK Ltd,<br>600 Capability Green Luton,<br>Bedfordshire,<br>LU1 3LU, UK                       | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| <b>SK - Словакия</b>   | AstraZeneca UK Limited<br>Silk Road Business Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>United Kingdom | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |

| <u>Страна-членка</u> | <u>Притежател на разрешението за употреба</u>                                                  | <u>Търговско име</u> | <u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u> | <u>Лекарствена форма</u> | <u>Път на въвеждане</u> |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| SL - Словения        | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London, W1K 1LN<br>United Kingdom                | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| SV - Швеция          | AstraZeneca AB<br>Västra Mälarehamnen 9<br>SE-151 85 Södertälje                                | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| UK - Великобритания  | AstraZeneca UK Limited<br>Horizon Place<br>600 Capability Green<br>Luton, Bedfordshire LU1 3LU | Casodex              | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |
| UK - Великобритания  | AstraZeneca UK Limited<br>Horizon Place<br>600 Capability Green<br>Luton, Bedfordshire LU1 3LU | Bicalutamide         | 150 mg                                                                               | филмирана таблетка       | перорално               |

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

### **НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

## НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БИКАЛУТАМИД 150 mg (вж. Приложение I)

#### Общи данни

Бикалутамид е перорален анти-андроген, който се използва в лечението на рак на простатата. Бикалутамид 150 mg се разпространява в Европейския съюз, като се спазват националните процедури и процедурите на заявлението за взаимно признаване. Одобренията му показания включват лечението на пациенти с локално напреднал рак на простатата като пряка терапия, използвана самостоятелно, или като помощно средство в лечението с радикална простатектомия или радиотерапия. Локално напредналият рак на простатата се отнася към по-големите тумори или към туморите с разпространение към лимфните възли, без обаче да има разпространение към други органи.

През 2004 г. са издадени 2 публикации, описващи подробно предварително планиран втори анализ на програмата за проучване на Casodex (бикалутамид) при ранен рак на простатата (EPC).

Същите данни за взети предвид от Великобритания, референтната държава-членка (RMS) в процедурата за взаимно признаване (MRP), през 2003 г. По това време референтната държава-членка дава заключение, че Casodex (бикалутамид) 150 mg не трябва да се използва в лечението на „локализиран“ рак на простатата, но приема, че съотношението полза/риск остава положително при определени пациенти с „локално напреднал“ рак на простатата като пряка терапия, използвана самостоятелно, или като допълнение към лечение с радикална простатектомия или радиотерапия. Точка 5.1 от Кратката характеристика на продукта (SPC) е променена, за да се отбележи, че при пациенти с малък риск от прогресиране на заболяването, особено в обстоятелствата след радикална простатектомия, оптималната лечебна стратегия би могла да бъде избягване на хормонална терапия до появата на признаци за прогресиране на заболяването.

След извършения от тях през 2004 г. преглед на тези данни и поради възникналите опасения относно съотношението полза/риск при бикалутамид 150 mg при локално напреднал рак на простатата, белгийските регулаторни власти прекратяват своето национално разрешение за употреба за Casodex (бикалутамид) 150 mg през август 2005 г.

Като се имат предвид проблемите, свързани с безопасността и ефикасността при употребата на бикалутамид 150 mg, националните компетентни власти (NCA) в Белгия вземат решение, че провеждането на нова оценка на съотношението полза/риск е в интерес на общественото здраве. Поради това, на 27 юли 2006 г., Белгия отнася въпроса за разглеждане към CHMP, по член 31 на директива 2001/83/ЕС, както е изменена.

Четирите въпроса, повдигнати в отнасянето, са:

- липсата на обща полза по отношение на преживяемостта срещу нежеланите реакции при „локално напреднал рак на простатата“;
- загриженост за статистическите данни във връзка с разновидностите;
- нивото на полагани грижи при групата, приемаща плацебо в съответните проучвания;
- броят на смъртните случаи, дължащи се на сърдечна недостатъчност.

Въз основа на повдигнатите въпроси, на заявителите/титулярите на разрешения за употреба са поставени следните въпроси като част от обединения списък с въпроси на CHMP, отговорите на които са в основата на преоценката на съотношението полза/риск на CHMP:

- 1/ Как компанията обяснява показанието на бикалутамид 150 mg за локално напреднал рак на простатата, знаейки отсъствието на статистически значим ефект върху общата преживяемост и важните странични ефекти?
- 2/ Как компанията обяснява отсъствието на коригиране на изследванията върху разнообразието в анализа на резултатите на EPC?
- 3/ Как компанията обяснява това, че групата на плацебо не е получавала адекватно лечение, съгласно съвременните стандарти за грижи и защо това не е взето предвид в анализа на резултатите на EPC?
- 4/ Как може компанията да изключи евентуално влияние на бикалутамид 150 mg за повишената смъртност, дължаща се на сърдечна недостатъчност в групата на Casodex в проучването на EPC?

Процедурата по отнасяне към ЕМЕА обхваща всички заявления за разрешаване за употреба, както и всички издадени разрешения за употреба на лекарствени продукти, съдържащи бикалутамид 150 mg. Процедурата се отнася само до показанието за локално напреднал рак на простатата въз основа на програмата при ранен рак на простатата (EPC) и конкретните текстове в раздел 4.1 и 5.1 в кратката характеристика на продукта (SPC).

Други аспекти от кратката характеристика и другото показание на бикалутамид 150 mg, което е одобрено в някои страни-членки на ЕС, не са обект на тази процедура.

#### Разглеждане на съотношението полза/риск

При започването на програмата за EPC преди 8 години целта е била да се документира ползата от ранната терапия с бикалутамид срещу плацебо като моно терапия или като помощна терапия към хирургична намеса или радиотерапия. Поради липса на широк консенсус по отношение на стандарта за лечение на ранен рак на простатата неговото проучване е трудно. Проучването по програмата при ранен рак на простатата е емпиричен дизайн, общо казано, като цяло то сравнява Casodex (бикалутамид) с установения стандарт на лечение във всеки засегнат район.

Признато е, че като цяло няма статистически значима полза за преживяемостта при локално напреднал рак на простатата. Проучването обаче е положително по отношение на резултатите за преживяемостта без прогресиране в началото, както за общите, така и за локално напредналите подгрупи.

При първоначалното одобрение на показанието ранен рак на простатата, данните за общата преживяемост са били твърде малко, за да позволят провеждането на анализ, но впоследствие са направили възможно анализирането на тези резултати в същите подгрупи, като съществуват благоприятни тенденции по отношение на общата преживяемост при пациентите с локално напреднало заболяване, които приемат само Casodex (бикалутамид), както и при пациентите, които получават и радиотерапия.

Във връзка с повдигнатите въпроси по отношение на разнообразието се счита, че е подходящо подгрупите да се разглеждат от гледна точка на статистиката, тъй като те са помогнали показанието да се стесни до пациенти с по-благоприятно съотношение полза/риск за бикалутамид 150 mg. Също така, това не са случайни подгрупи, а обхващат предложеното показание, съответстват на начина, по който ракът на простатата се класифицира, лекува и изследва, и получените резултати отговарят на очакваните. Изглежда логично, че при пациентите с добра прогноза, които са получавали и терапия с лечебна цел, добавянето на бикалутамид може да бъде от по-малка полза, отколкото при другите пациенти. В допълнение, оказва се, че повишаването на преживяемостта, наблюдавано при пациентите с локално напреднало заболяване, лекувани с радиотерапия, съответства на наблюдаваното при предишни проучвания, т.е. може да се приеме, че радиотерапията има синергичен ефект. Трудно е да се получат общи данни за преживяемостта при пациентите с ранен рак на простатата, заради неговото скрито протичане. Ето защо СНМР смята, че резултатите за преживяемост без прогресиране на заболяването са важни и могат да бъдат разглеждани по същество.

Прогресирането на заболяването може да бъде свързано с проблеми, напр. болезнени костни метастази, гръбначномозъчна компресия, патологични фрактури и задръжка на урина. Резултатите за преживяемостта без прогресиране на заболяването са дадени отново по-долу:

Преживяемост без прогресиране на заболяването при локално напреднало заболяване според терапевтичната подгрупа

| <b>Популация за анализ</b> | <b>Случаи (%) при пациентите на Casodex</b> | <b>Случаи (%) при пациентите на плацебо</b> | <b>Степен на риска (95% CI)</b> |
|----------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
| Бдително изчакване         | 193/335 (57.6)                              | 222/322 (68.9)                              | 0,60 (0,49 до 0,73)             |
| Радиотерапия               | 66/161 (41.0)                               | 86/144 (59.7)                               | 0,56 (0,40 до 0,78)             |
| Радикална простатектомия   | 179/870 (20.6)                              | 213/849 (25.1)                              | 0,75 (0,61 до 0,91)             |

По-специално, наблюдава се статистическо и клинично значение, подобрение по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при пациентите с локално напреднал рак на простатата, които получават Casodex (бикалутамид), в сравнение с плацебо (58 % срещу 69 % прогресиращи при пациентите, които не са приемали допълнително хирургично лечение или радиотерапия).

Ползата е основно функция на прогресирането на риска, като при пациентите с локално напреднало заболяване, ползата е намалена след хирургично лечение или в случаите, когато има вероятност радиотерапията да има ефект.

С оглед адекватността на лечението при групата на плацебо в проучванията на ЕРС, при условие, че по време на започване на тези проучвания не е имало значителен съгласуван стандарт от грижи при локално напреднал рак на простатата (обстоятелство, което остава), емпиричният дизайн на проучванията, които са сравнявали Casodex (бикалутамид) 150 mg или плацебо, давани като допълнение към „стандартните грижи”, се разглежда като приемлив. Никое от проучванията на ЕРС не е изисвало спиране на лечението при пациентите от групата на плацебо до клиничното прогресиране на заболяването. В настоящото ръководство на Европейската асоциация по урология (EAU), средните нива на специфичния простатен антиген (PSA) при започване на активното лечение са над прагове за всяка подгрупа.

Разбира се, тези резултати трябва да бъдат съпоставени с добре известните въпроси за толерантността към Casodex (бикалутамид). Обръщано е внимание на гинекомастията и болката в гърдите (особено през 1-вата година от приема), като те могат да бъдат овладяни при много от пациентите. В клиничните проучвания те са били в тежка форма при около 5 % от пациентите. Гинекомастията може да не отзвучи спонтанно след спирането на терапията, особено при продължително лечение. Ръководствата на EAU предлагат използването на профилактично облъчване на гърдите, тамоксифен или ароматазни инхибитори за овладяване на тези симптоми, въпреки че те нямат разрешение за употреба за тези показания.

Поисканите допълнителни анализи на данните от проучването при ЕРС потвърждават повишения риск от смъртни случаи, кодирани като сърдечна недостатъчност (но без общ прекомерен риск за сърдечносъдовата система), повишен риск от урогенитални симптоми (в това число гинекомастия и болка в гърдите), предимно през първата година от приема, като посочват и отсъствието на нежелан ефект от тромбоемболични инциденти по време на проследяването (подкрепено от модела на инцидентите, несъвместими с хормоналните ефекти). Няма доказателства за прекомерна обща смъртност.

Що се отнася до смъртността от сърдечна недостатъчност, откакто този въпрос е оценен за последно МАНs представят ограничено количество нови данни, а именно резултати от допълнително клинично проучване; актуализиран преглед на литературата и актуализиран

преглед на базата данни за безопасност. Включеният брой е сравнително малък, няма постоянен модел за смъртност, причинена от сърдечна недостатъчност, установен за по-дълъг период от време и затова тя не може да бъде потвърдена като причина за смъртта. Евентуална връзка с бикалутамид обаче не може да бъде изключена.

Въпреки че моделът на нежеланите реакции оспорва ролята на повишените нива на естроген, известно е, че миокарда има андрогенни рецептори и може да се повлияе от дългосрочна недостатъчност на андроген. Но броят на засегнатите случаи е сравнително малък и няма ясна връзка във времето.

Болшинството от пациентите със сърдечна недостатъчност са имали смущаващи фактори при влизането в проучването, като всички смъртни случаи, отдавани на сърдечна недостатъчност са оценени като „несвързани” с нея от изследователите на причинността. По отношение на смъртните случаи вследствие сърдечна недостатъчност се знае, че причината за смъртта не може да се определи надеждно и са направени много малко следсмъртни изследвания.

Поради малкия брой на тези пациенти, не могат да бъдат направени изводи по отношение приноса на тамоксифен или радиотерапията за сърдечносъдовите усложнения, както и дали приложението на тамоксифен има синергичен ефект върху ефикасността. Все пак, не е възможно да се „изключат” напълно тромбоемболичните инциденти като допълнително обяснение за повишената сърдечносъдова смъртност.

Остава необходимостта от допълнително проучване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност. Ще бъде започнато ново фармакоепидемиологично проучване като част от съгласувания план за овладяване на риска (RMP), което ще бъде ангажимент след даването на препоръка за постигане на по-добро разбиране на риска от сърдечносъдови заболявания. Целта на проучването ще бъде да оцени честотата на сърдечната недостатъчност, на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност при пациентите с рак на простатата, в сравнение с общата популация. Освен това, проучването ще включва подгрупи с рак на простатата и ще обхваща както лекуваните с Casodex (бикалутамид), така и лекуваните с аналози на освобождаващия хормон на лутеинизиращия хормон (LHRH), орхидектомия и други хормонални терапии. Когато бъде наличен, ще се представи и четвъртият анализ на данните за ЕРС.

В заключение данните за сърдечната недостатъчност все още са причина за опасения и са неубедителни, но не променят значително съотношението полза/риск при пациентите с локално напреднал рак на простатата. Все пак, тези данни подкрепят позицията на Комитета, че показанието трябва да бъде ограничено до избрани пациенти с локално напреднал рак на простатата с висок риск от прогресиране на заболяването.

Начинът на идентифициране на тези пациенти би могъл да се основава на критерии като: нива на PSA, резултат по Gleason и фаза на заболяването. От данните за ЕРС е трудно да се определи по-специфична прицелна популация, а общият термин „висок риск” по-добре обхваща големите разлики в местните практики и неизбежните промени в стандарта от грижи, като взима предвид многото променливи при отделния пациент, които могат да повишат риска от прогресиране на заболяването. Пациентите и клиницистите трябва да решат кое е най-подходящото лечение за всеки отделен случай, като обсъдят аспектите на ефикасността и толерантността на всички налични лечения, на всички съществуващи рискови фактори за прогресиране на заболяването, вземайки предвид начина на живот на пациента. Кратката характеристика на продукта (SPC) е съответно изменена, както и точка 5.1, където е отбелязано, че при пациентите с локално напреднало заболяване „намалването на риска от обективно прогресиране на заболяването... е било най-явно при тези с най-висок риск от прогресиране на заболяването. Поради това клиницистите могат да решат, че оптималната медицинска стратегия при пациент с малък риск от прогресиране на заболяването, особено като допълнение след радикална простатектомия, може да бъде отлагане на хормоналната терапия до появата на признаци за прогресиране на заболяването.” Точка 5.1 от Кратката характеристика на продукта включва също резюме на резултатите за ефикасността от проучването при ЕРС.

## ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа отнасянето, направено съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи бикалутамид 150 mg.
- Комитетът приема, че бикалутамид 150 mg е ефективен в лечението на локално напреднал рак на простатата; но СНМР смята, че терапевтичното показание трябва да бъде ограничено до лечение на пациенти с висок риск от прогресиране на заболяването.
- От гледна точка на наличните данни СНМР заключава, че не може да бъде изключена възможна връзка между употребата на бикалутамид 150 mg и развитието на сърдечна недостатъчност и поради това смята, че остава необходимостта от допълнително проучване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност. За да се отговори на тези опасения, ще бъде проведено ново епидемиологично проучване като част от съгласувания план за овладяване на риска.
- СНМР заключава, че съотношението полза/риск за медицинските продукти, съдържащи бикалутамид 150 mg, е благоприятно по отношение на това ограничено, съгласувано показание.

Следователно, СНМР препоръчва да бъдат запазени разрешенията за употреба на всички медицински продукти и да се издадат разрешения за употреба на всички заявления, споменати в Приложение I на становището, в съответствие с промените в съответните точки на кратката характеристика на продукта, изложени в Приложение III на становището.

### **ПРИЛОЖЕНИЕ III**

#### **ИЗМЕНЕНИЯ В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**Бележка:** Настоящото Приложение III (Изменения в Кратката характеристика на продукта) е приложено към решението на Комисията по процедурата по отнасяне съгласно член 31 за лекарствените продукти, съдържащи бикалутамид 150 mg. Текстът е валиден към момента на взимане на решението.

След решението на Комисията компетентните органи на държавата-членка ще актуализират Приложение III, както е необходимо. Поради това е възможно Приложение III да не отразява напълно настоящия текст.

## ИЗМЕНЕНИЯ, КОИТО ТРЯБВА ДА БЪДАТ ВКЛЮЧЕНИ В СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ СЪДЪРЖАЩИ BICALUTAMIDE 150 MG

### 4.1 Терапевтични показания

[Свободно избрано име] 150 mg е показан както самостоятелно така и като адювантно лечение към радикалната простатектомия или лъчетерапия при пациенти с локално авансирал карцином на простата с висок риск за прогресия на заболяването (вж. точка 5.1).

[.....]

### 5.1 Фармакодинамични свойства

[.....]

CASODEX (бикалутамид) 150 mg е проучван като терапия при пациенти с локализиран (T1-T2, N0 или NX, M0) или локално авансирал (T3-T4, всеки N, M0; T1-T2, N+, M0) не-метастатичен карцином на простата при комбиниран анализ от 3 плацебо контролирани, двойно-слепи проучвания при 8 113 пациенти, при които CASODEX е бил прилаган като незабавна хормонална терапия или като адювантно лечение към радикалната простатектомия или лъчетерапия (първична външна насочена радиация). При медиана на периода на проследяване 7,4 години, съответно, 27,4% и 30,7% от всички пациенти на CASODEX и плацебо са получили обективна прогресия на заболяването.

Намаляване на риска от обективна прогресия на заболяването е наблюдавано при повечето групи пациенти, но е най-убедително при тези с най-висок риск от прогресия на заболяването. Поради това клиницистите могат да решат, че оптималната медицинска стратегия при пациенти с нисък риск от прогресия на заболяването, в частност при тези след радикална простатектомия, може да бъде отлагане на хормоналната терапия до поява на признаци, че заболяването прогресира.

При медиана на периода на проследяване 7,4 години не е наблюдавана разлика в общата преживяемост при 22,9% смъртност (HR=0,99; 95% CI 0,91 до 1,09).

Въпреки това съществуват някои явни тенденции при експлоративния подгрупов анализ.

Данните от преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при пациенти с локално авансирало заболяване са обобщени в таблиците по-долу:

**Таблица 1                      Преживяемост без прогресия при локално авансирало заболяване по  
терапевтични подгрупи**

| Анализ на популацията    | Събития (%) при пациенти на CASODEX | Събития (%) при пациенти на плацебо | Коефициент на риск (95% CI) |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Активно наблюдение       | 193/335 (57,6)                      | 222/322 (68,9)                      | 0,60 (0,49 до 0,73)         |
| Лъчетерапия              | 66/161 (41,0)                       | 86/144 (59,7)                       | 0,56 (0,40 до 0,78)         |
| Радикална простатектомия | 179/870 (20,6)                      | 213/849 (25,1)                      | 0,75 (0,61 до 0,91)         |

**Таблица 2                      Обща преживяемост при локално авансирало заболяване по терапевтични подгрупи**

| <b>Анализ на популацията</b> | <b>Смъртни случаи (%) при пациенти CASODEX</b> | <b>Смъртни случаи (%) при пациенти на плацебо</b> | <b>Коефициент на риск (95% CI)</b> |
|------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|
| Активно наблюдение           | 164/335 (49,0)                                 | 183/322 (56,8)                                    | 0,81 (0,66 до 1,01)                |
| Лъчетерапия                  | 49/161 (30,4)                                  | 61/144 (42,4)                                     | 0,65 (0,44 до 0,95)                |
| Радикална простатектомия     | 137/870 (15,7)                                 | 122/849 (14,4)                                    | 1,09 (0,85 до 1,39)                |

При пациенти с локализирано заболяване, получаващи CASODEX самостоятелно, не се наблюдава значима разлика в преживяемостта без прогресия. При тези пациенти има тенденция към намаляване на преживяемостта в сравнение с пациентите на плацебо (HR=1,16; 95% CI 0,99 до 1,37). Въз основа на това профилът полза-риск за приложението на CASODEX не се счита благоприятен при тази група пациенти.

[.....]

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**  
**УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Националните компетентни власти (NCA), координирани от референтната държава-членка (RMS), ще осигурят изпълнението на следните условия от притежателите на разрешенията за употреба:

- Трябва да се проведе ново фармакоепидемиологично проучване(ия), за да се получи по-добро разбиране на сърдечносъдовия риск. Целта на проучването ще бъде да оцени честотата на сърдечната недостатъчност, на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност при пациентите с рак на простатата, в сравнение с общата популация. Освен това, проучването трябва да включва подгрупи с рак на простатата и да обхваща както лекуваните с бикалутамид, така и лекуваните с аналози на LHRH , орхидектомия и други хормонални терапии. Резултатите трябва да бъдат съобщавани на референтната държава-членка (RMS) и на националните компетентни власти (NCAs), където бикалутамид 150 mg е одобрен.
- Резултатите от 4-тия анализ на данните при ЕРС трябва да бъдат представени на референтната държава-членка и на националните компетентни власти, където бикалутамид 150 mg е одобрен.
- За всички титуляри на разрешенията за употреба (MAHs), в допълнение към рутинните дейности по фармакологичната бдителност, идентифицираните и възможните рискове, определени за повишен контрол и проследяване, трябва да включват:
  - Сърдечна недостатъчност
  - Чернодробна недостатъчност
  - Интерстициална белодробна болест
  - Рак на гърдата
  - Съобщения за бременност при партньорите на пациенти, приемащи бикалутамид