

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Danmark	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland		Vantas	50 mg	Implantat	Subkutan	50 mg
Tyskland		Valera Pharmaceutica ls Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutan	50 mg
Irland		Valera Pharmaceutica ls Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutan	50 mg
Italien		Valera Pharmaceutica ls Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutan	50 mg
Spanien		Valera Pharmaceutica ls Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutan	50 mg
Det Forenede Kongerige (Storbritannien)		Valera Pharmaceutica ls Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	Subkutan	50 mg

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF VANTAS (se bilag I)

I den tidlige del af sit spontane forløb er prostatacancer androgenafhængig. Sent i det kliniske forløb er prostatacancer uafhængig af androgen og refraktær over for hormonbehandling. Selv i den androgen-uafhængige tilstand danner prostatacancer dog sandsynligvis underpopulationer af celler, der er androgenafhængige. På grundlag af disse begrænsede oplysninger er vedholdende antiandrogen behandling i dag standardbehandlingen af androgen-uafhængig prostatacancer (AIPC). Tidligere opnåedes suppression af testosteron ved bilateral orkietomi (kirurgisk kastration). I de to seneste tiår er injektion af langtidsvirkende gonadotropinfrigørende hormonanaloger (GnRH-analoger) blevet anvendt til at opnå suppression af testosteron. I princippet er det vigtigt at opnå så lav serum-testosteron som muligt, så den antiandrogene behandling minimerer stimulationen af prostatacancer celler. Det niveau af serum-testosteron, der svarer til kastration, er sædvanligvis blevet sat til under 50 ng/dl (1,7 nmol/l), idet der tages højde for den kendte måleværiation på referencelaboratorier. Opnåelse af et kastratniveau af testosteron er et acceptabelt surrogat-endepunkt ved hormonfølsom fremskreden prostatacancer og resulterer i mindskeelse af smerter fra knoglemetastaser, bedre urinflow og undertiden langsommere progression af tumor, dog uden at en fordel i form af klart bedre overlevelse er påvist. Antiandrogen behandling betragtes som palliativ. CHMP har da også accepteret reduktion af testosteron til kastratniveau som et gyldigt surrogat for klinisk virkning ved fremskreden prostatacancer, hvilket skete i en faglig udtalelse i 2004 fra arbejdsgruppen vedrørende videnskabelig rådgivning (SAWP). Det farmakologiske endepunkt, serum-testosteron < 50 ng/dl, der er dokumenteret for Vantas i undersøgelse 302 og 301 foruden i langtidsforlængelsen af undersøgelse 301, er således et acceptabelt primært endepunkt for virkning hos patienter med fremskreden prostatacancer.

Med en virkning på 98-100 % i reduktion af serum-testosteron er yderligere undersøgelser med aktivt sammenligningspræparat overflødige. Der kunne have været anvendt en anden GnRH-analog, hvilket dog er overflødigt på baggrund af den af ansøgeren fremlagte metaanalyse; orkiektomi er uacceptabel, når reversible metoder foreligger, diethylstilbestrol er obsolet, og nonsteroidale antiandrogener kan have ringere virkning anvendt som monoterapi.

Sikkerhedsdatabasen forekommer begrænset, men hverken i den amerikanske overvågning efter markedsføring eller i de kliniske undersøgelser er der forekommet uventede sikkerhedsproblemer. Data fra langtidsforlængelsen af undersøgelse 301 underbygger den langsigtede sikkerhed ved behandling med Vantas i to år eller længere. Der må skelnes mellem sikkerhedsaspekterne af antiandrogen behandling generelt og den (lokale) sikkerhed af det aktuelle produkt. Sikkerheden af antiandrogen behandling er veldokumenteret, og yderligere oplysninger er ikke nødvendige for dette produkt. Den lokale sikkerhed af Vantas er tilstrækkelig undersøgt, og yderligere sammenlignende undersøgelser er ikke nødvendige. Forslaget fra ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen om at medtage fem sikkerhedshensyn i risikostyringsplanen kan godtages (heraf vedrører de to specielt formuleringen af Vantas, mens de andre tre kan klassificeres som klassevirkninger: afstødning, cellulitis, rødme, osteoporose og forlænget QT-interval).

Som konklusion kan CHMP tilslutte sig, at den af ansøgeren forelagte besvarelse viser, at spørgsmålene er afklaret. Vantas er en ny GnRH-analog tilhørende en farmakologisk klasse, der er indført til behandling af fremskreden prostatacancer for over 20 år siden. Intet tyder på, at medlemmerne af klassen afviger indbyrdes med hensyn til virkning og sikkerhed, og Vantas synes ikke at danne en undtagelse i denne henseende. Data fra langtidsforlængelsen af undersøgelse 301 vedrørende virkning og sikkerhed underbygger den langsigtede virkning og sikkerhed ved palliativ behandling af fremskreden prostatakræft med histrelin-implantat i to år eller længere. CHMP anmoder om, at de fem sikkerhedshensyn ved lægemiddelovervågningen medtages i risikostyringsplanen som ovenfor nævnt og som foreslået af ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP anbefalede udstedelse af markedsføringstilladelsen, for hvilken produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III for Vantas.

BILAG III
PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.