

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART DER
ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DER ANTRAGSTELLER, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
AT - Österreich	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
AT - Österreich	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
BG - Belgien	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
CS - Tschechien	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
CS - Tschechien	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
CY - Zypern	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
DA - Dänemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
ET - Estland	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
FI - Finnland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
FI - Finnland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Peseri Trading Limited El Greco House	Bicalutamide Peseri	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatat	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Peseri Trading Limited El Greco House	Biclad	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
FI - Finnland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FR - Frankreich	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
HU - Ungarn	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
HU - Ungarn	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
IS - Island	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
IT - Italien	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
LT - Litauen	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
LU - Luxenburg	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
LV - Lettland	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
NO - Norwegen	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
PT - Portugal	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
RO-Romänien	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
SK – Slowakei	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
SL - Slovenien	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
SV - Schweden	15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
UK – Vereinigtes Königreich	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
UK - Vereinigtes Königreich	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE BICALUTAMID 150 mg ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Hintergrund

Bicalutamid ist ein orales Anti-Androgen, das in der Behandlung von Prostatakrebs zum Einsatz kommt. Bicalutamid 150 mg wird in der EU gemäß den nationalen Verfahren und dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) vermarktet. Als Indikation zugelassen ist die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs, als unmittelbare Therapie entweder für sich alleine oder zusätzlich zu einer Behandlung durch radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie. Als lokal fortgeschrittener Prostatakrebs gelten größere Tumore oder Tumore, die sich auf die Lymphknoten ausgebreitet haben, aber nicht auf andere Organe.

Im Jahre 2004 wurden zwei Publikationen veröffentlicht, die Details über eine planmäßige, zweite Analyse des Early Prostate Cancer (EPC)-Studienprogramms mit Casodex (Bicalutamid) enthielten.

Dieselben Daten waren 2003 auch vom Vereinigten Königreich, dem Referenzmitgliedstaat (RMS) im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP), begutachtet worden. Damals kam der RMS zum Schluss, dass Casodex (Bicalutamid) 150 mg nicht zur Behandlung von „lokalisiertem“ Prostatakrebs verwendet werden sollte, dass jedoch das Nutzen-Risiko-Verhältnis für einzelne Patienten mit „lokal fortgeschrittenem“ Prostatakrebs bei Anwendung als unmittelbare Therapie entweder für sich alleine oder zusätzlich zu einer Behandlung durch radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie noch positiv war. Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) wurde dahingehend geändert, dass die optimale medizinische Strategie bei einem Patienten mit geringem Risiko eines Fortschreitens der Krankheit (Progressionsrisiko), insbesondere in einem Zustand nach radikaler Prostatektomie, ein Verschieben der hormonellen Therapie bis zu einem Zeitpunkt wäre, an dem Anzeichen der Progression erkennbar sind.

Nach einer im Jahr 2004 von ihr selbst durchgeführten Bewertung dieser Daten und aufgrund ihrer daraus resultierenden Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Bicalutamid 150 mg bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs setzte die belgische Zulassungsbehörde im August 2005 ihre nationale Genehmigung für das Inverkehrbringen für Casodex (Bicalutamid) 150 mg aus.

Angesichts der Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg sah es die zuständige nationale Behörde (NCA) in Belgien im Interesse der öffentlichen Gesundheit für notwendig an, eine neue Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen. Aus diesem Grund verwies Belgien die Angelegenheit am 27. Juli 2006 zur Prüfung an den CHMP gemäß Artikel 31 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG.

Das Verfahren wurde mit den folgenden vier Bedenken bezüglich der Analysen des Early Prostate Cancer (EPC)-Programms begründet:

- Fehlen eines Gesamt-Überlebensvorteils gegenüber den Nebenwirkungen bei „lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs“;
- statistische Bedenken hinsichtlich der Multiplizität;
- der Betreuungsstandard für die Placebogruppe in den relevanten Studien;
- die Anzahl der Todesfälle aufgrund von Herzversagen.

Auf der Grundlage der vorgebrachten Bedenken wurden den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen als Teil der konsolidierten CHMP-Fragenliste folgende Fragen gestellt. Die Antworten auf diese Fragen waren Grundlage für die Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den CHMP:

- 1/ Wie rechtfertigt das Unternehmen die Indikation von Bicalutamid 150 mg bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs in dem Wissen um das Fehlen einer statistisch signifikanten Gesamtüberlebensrate und um die beträchtlichen Nebenwirkungen?
- 2/ Wie rechtfertigt das Unternehmen die Tatsache, dass in der Analyse der EPC-Ergebnisse kein Ausgleich für Multiplizitätstests vorgenommen wurde?

- 3/ Wie rechtfertigt das Unternehmen die Tatsache, dass der Placebo-Arm keine angemessene Behandlung gemäß dem geltenden medizinischen Standard erhalten hat, und warum wird diese Tatsache nicht in der Analyse der EPC-Ergebnisse berücksichtigt?
- 4/ Wie kann das Unternehmen ausschließen, dass Bicalutamid 150 mg bei der erhöhten Sterblichkeitsrate durch Herzversagen im Casodex-Arm der EPC-Studie eine Rolle gespielt hat?

Der Umfang dieses Verfahrens umfasste alle Zulassungsanträge und alle Zulassungen für Arzneimittel, die 150 mg Bicalutamid enthalten. Weiterhin betraf das Verfahren nur die Indikation für lokal fortgeschrittenen Prostatakrebs, die auf dem EPC-Studienprogramm basiert und die direkt betroffenen Texte der Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation.

Andere Aspekte der Fachinformation und die andere Indikation für Bicalutamid 150 mg, die in einigen anderen EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist, waren nicht Teil des Verfahrens.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Als das EPC-Programm vor über 8 Jahren ins Leben gerufen wurde, hatte es zum Ziel, den Nutzen einer frühen Bicalutamid-Therapie im Vergleich zu Placebo als Monotherapie oder zusätzlich zu Operation oder Strahlentherapie zu dokumentieren. Das Fehlen eines breiten Konsenses bezüglich des Behandlungsstandards bei Frühstadien von Prostatakrebs erschwert seine Untersuchung. Die EPC-Studie war empirisch aufgebaut, d. h. Casodex (Bicalutamid) wurde allgemein mit dem Behandlungsstandard in jedem betroffenen Bereich verglichen.

Es ist anerkannt, dass insgesamt kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs besteht. Die Studie war jedoch positiv beim primären, progressionsfreien Überlebensendpunkt, sowohl insgesamt als auch in den lokal fortgeschrittenen Untergruppen.

Bei der ersten Zulassung der Indikation für frühen Prostatakrebs waren die Daten für die allgemeine Überlebensrate noch zu unreif für eine Analyse; es ist jedoch sinnvoll, diesen Endpunkt in denselben Untergruppen nachträglich zu analysieren. Hierbei ergaben sich günstige Trends bei der allgemeinen Überlebensrate für Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, die Casodex (Bicalutamid) als alleinige Behandlung erhalten und für Patienten, die gleichzeitig Strahlentherapie erhalten.

Hinsichtlich der vorgebrachten Frage der Multiplizität wird es für angemessen erachtet, die Untergruppen von einem statistischen Standpunkt zu betrachten, da auf deren Basis die Indikation auf Patienten mit einem günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnis für Bicalutamid 150 mg eingeengt wurde. Es handelt sich also nicht um beliebig gebildete Untergruppen, sondern sie sind durch die vorgeschlagene Indikation impliziert und entsprechen der Klassifikationsweise von Prostatakrebs, und die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen. Es scheint intuitiv, dass für Patienten mit guter Prognose, die außerdem eine Heilbehandlung erhalten haben, die Hinzunahme von Bicalutamid weniger Nutzen bringen könnte als für andere Patienten. Außerdem scheint der Überlebensvorteil, der bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung beobachtet wurde, die außerdem eine Strahlentherapie erhielten, mit den Beobachtungen in früheren Studien übereinzustimmen, und ein Synergieeffekt mit der Strahlentherapie ist plausibel. Aufgrund des schleichenden Verlaufs der Krankheit ist es schwierig, Gesamtüberlebensdaten bei Patienten zu ermitteln, die Prostatakrebs im Frühstadium haben. Aus diesen Gründen hält der CHMP die Ergebnisse zur progressionsfreien Überlebensrate für wichtig und für wert, in Betracht gezogen zu werden. Ein Fortschreiten (Progression) der Erkrankung kann mit Problemen wie schmerzhaften Knochenmetastasen, Rückenmarkstrauma, pathologischen Frakturen und Harnwegsverschluss einhergehen. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben sind Folgende:

Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Untergruppe

Analysepopulation	Ereignisse (%) bei Casodex-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Gefahrenverhältnis (95%-KI)
Beobachtendes Abwarten	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 bis 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 bis 0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 bis 0,91)

Insbesondere ist eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung in der progressionsfreien Überlebensrate bei denjenigen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs zu sehen, die nicht gleichzeitig operiert oder bestrahlt wurden: 58 % Patienten, die Casodex (Bicalutamid) erhielten, erlitten eine Progression, gegenüber 69 % Patienten unter Placebo.

Der Nutzen korreliert im Allgemeinen mit der Risikoprogression, und bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung wird der Nutzen nach einer Operation oder in Fällen, in denen eine Strahlentherapie wahrscheinlich anschlägt, geringer.

Hinsichtlich der Angemessenheit der Behandlung in der Placebo-Gruppe der EPC-Studien wird der empirische Aufbau der Studien, in dem Casodex (Bicalutamid) 150 mg mit Placebo als Zusatz zur „Standardbehandlung“ verglichen wurde, als vertretbar betrachtet, angesichts der Tatsache, dass zu Beginn dieser Studien kein allgemein anerkannter medizinischer Behandlungsstandard bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs existierte. In keiner der EPC-Studien wurde vorausgesetzt, dass bei Patienten in der Placebo-Gruppe bis zur klinischen Progression eine Behandlung zu unterbleiben hatte. Die Mittelwerte der PSA-Konzentrationen bei Beginn der aktiven Therapie in jeder Untergruppe liegen oberhalb der aktuellen Grenzwerte der European Association of Urology (EAU).

Diese Ergebnisse sollten selbstverständlich vor dem Hintergrund der hinreichend bekannten Verträglichkeitsprobleme von Casodex (Bicalutamid) gesehen werden. Gynäkomastie und Brustschmerzen wurden besonders hervorgehoben (hauptsächlich im ersten Jahr der Einnahme) und können bei vielen Patienten therapiert werden. In den klinischen Studien waren diese Nebenwirkungen bei ungefähr 5 % der Patienten schwer. Gynäkomastie bildet sich nach Therapieende möglicherweise nicht mehr spontan zurück, insbesondere nach einer längeren Behandlungsdauer. Die EAU schlägt zur Behandlung dieser Symptome eine prophylaktische Brustbestrahlung, Tamoxifen oder Aromatasehemmer vor; diese sind jedoch für diese Anwendung nicht lizenziert.

Die geforderten zusätzlichen Analysen der EPC-Studiendaten bestätigen ein erhöhtes Risiko von Todesfällen durch Herzversagen (jedoch ohne erhöhtes Gesamtrisiko für das Herz-Kreislaufsystem), ein erhöhtes Risiko urogenitaler Symptome (u. a. Gynäkomastie und Brustschmerzen), hauptsächlich im ersten Jahr, und weisen weiterhin darauf hin, dass in der Nachsorgeperiode keine unerwünschte Wirkung in Form thromboembolischer Ereignisse auftrat (gestützt durch ein Ereignismuster, das mit hormonellen Wirkungen nicht übereinstimmt). Es gab keine Hinweise auf eine übermäßige Gesamtmortalität.

Hinsichtlich der Mortalität durch Herzversagen haben die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen seit der letzten Prüfung des Problems eine begrenzte Menge neuer Daten vorgelegt, nämlich Ergebnisse aus einer weiteren klinischen Studie, eine aktualisierte Literaturübersicht und eine aktualisierte Bewertung ihrer Sicherheitsdatenbank. Die beteiligten Zahlen sind relativ klein, es gibt kein konsistentes, längerfristiges Muster für Tod durch Herzversagen, und die Auswahl dieses Ereignisses als Todesursache ist in gewisser Weise unzuverlässig. Ein Zusammenhang mit Bicalutamid kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Obwohl das Muster der Nebenwirkungen gegen einen erhöhten Östrogenspiegel als Faktor spricht, ist dennoch bekannt, dass das Myokard über Androgenrezeptoren verfügt, und der Herzmuskel könnte durch lang andauernden Androgenmangel beeinträchtigt werden. Die Anzahl der beteiligten Fälle ist jedoch relativ klein, und es besteht kein klarer zeitlicher Zusammenhang.

Die Mehrzahl der Patienten mit Herzversagen wies zu Studienbeginn weitere komplizierende Faktoren auf, und die Kausalitätsbewertung der Prüfarzte für alle Todesfälle durch Herzversagen lautete „steht nicht in Beziehung“. Bei Todesfällen durch „Herzversagen“ ist die Zuschreibung der Todesursache bekanntermaßen unzuverlässig, und es wurden nur sehr wenige Autopsien durchgeführt.

Wegen einer geringen Anzahl betroffener Probanden ließen sich keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Beitrags von Tamoxifen oder einer Strahlentherapie zum Herz-Kreislauf-Geschehen ziehen, auch nicht darüber, ob die Einnahme von Tamoxifen einen Synergieeffekt auf die Wirksamkeit hatte. Es kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass thromboembolische Ereignisse zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität beigetragen haben.

Es besteht nach wie vor Bedarf, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität näher zu untersuchen. Im Rahmen eines vereinbarten Risikomanagement-Plans (RMP) soll eine neue pharmakoepidemiologische Studie durchgeführt werden, die eine nach dem Gutachten übernommene Verpflichtung, mehr Wissen zum kardiovaskulären Risiko zu sammeln, erfüllt. Ziel der Studie ist es, die Inzidenz von Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Prostatakrebs im Vergleich zur Gesamtbevölkerung zu bewerten. Außerdem werden in der Studie Untergruppen von Patienten mit Prostatakrebs untersucht, die Casodex (Bicalutamid) erhalten und solche, die mit LHRH-Analoga, Orchiektomie sowie anderen Hormontherapien behandelt werden.

Die 4. Analyse der EPC-Daten wird ebenfalls vorgelegt, sobald sie verfügbar ist.

Daraus ist zu folgern, dass die Daten zu den Herzinsuffizienzfällen weiterhin Anlass zu Bedenken geben und nicht schlüssig sind, jedoch das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs nicht nennenswert beeinflussen. Diese Daten stützen jedoch die Meinung des Ausschusses, dass die Indikation auf ausgewählte Patienten beschränkt bleiben soll, die an lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs mit einem hohen Progressionsrisiko leiden.

Die Identifikation solcher Patienten kann aufgrund von Kriterien wie PSA-Konzentrationen, Gleason-Skala und Krankheitsstadium erfolgen. Eine noch spezifischere Zielpopulation ist auf Basis der EPC-Daten schwer zu definieren, und der allgemeine Begriff „hohes Risiko“ deckt größere Unterschiede in den örtlichen Gepflogenheiten sowie unvermeidliche Änderungen im medizinischen Behandlungsstandard ab und berücksichtigt die vielen Variablen beim einzelnen Patienten, die zum Progressionsrisiko beitragen können. Patienten und Kliniker sollten im Einzelfall über die am besten geeignete Behandlung entscheiden und dabei die Wirksamkeit und Verträglichkeit aller verfügbaren Behandlungen, alle bestehenden Risikofaktoren für eine Progression sowie den Lebensstil des Patienten berücksichtigen. Die SPC wurde entsprechend geändert und in Abschnitt 5.1 ist angegeben, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung „eine Senkung des objektiven Progressionsrisikos... bei denjenigen Patienten mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten“ war. „Aus diesem Grund können Kliniker entscheiden, dass die optimale medizinische Strategie bei einem Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in einem Zustand nach radikaler Prostatektomie, ein Verschieben der hormonellen Therapie bis zu einem Zeitpunkt wäre, an dem Anzeichen der Progression erkennbar sind.“ Abschnitt 5.1 der SPC enthält ferner eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der EPC-Studie.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die Bicalutamid 150 mg enthalten.
- Der Ausschuss betrachtet Bicalutamid 150 mg als wirksam in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakrebses; der CHMP ist jedoch der Ansicht, dass die therapeutische Indikation auf diejenigen Patienten beschränkt sein sollte, die ein hohes Progressionsrisiko haben.
- Angesichts der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Verwendung von Bicalutamid 150 mg und Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden kann und daher weitere Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität notwendig sind. Um diese Bedenken anzugehen, wird als Teil

eines vereinbarten Risikomanagement-Plans eine neue epidemiologische Studie durchgeführt.

- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln, die Bicalutamid 150 mg enthalten, für die zugelassene, eingeschränkte Indikation als günstig zu betrachten ist.

hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller in Anhang I des Gutachtens aufgeführten Arzneimittel und die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I des Gutachtens aufgeführten Anwendungen, in Übereinstimmung mit den Änderungen der betreffenden Abschnitte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die in Anhang III des Gutachtens aufgeführt sind, empfohlen.

ANHANG III

ÄNDERUNGEN ZU DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Bei dem vorliegenden Anhang III (Änderungen zu der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) handelt es sich um den Anhang, welcher der Entscheidung der Kommission zu diesem Verfahren nach Artikel 31 für Arzneimittel, die Bicalutamid 150 mg enthalten, beigefügt wurde.

Der Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Entscheidung der Kommission werden die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten Anhang III wie erforderlich aktualisieren. Anhang III stellt daher nicht notwendigerweise den aktuellen Text dar.

ÄNDERUNGEN ZUR EINFÜGUNG IN DIE ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTE DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FÜR ARZNEIMITTEL, DIE BICALUTAMID 150 MG ENTHALTEN

4.1 Anwendungsgebiete

[.....]

[Phantasiebezeichnung] 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

[.....]

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[.....]

CASODEX (Bicalutamid) 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen CASODEX als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4% und 30,7% aller mit CASODEX bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1 Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei CASODEX-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95% CI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 bis 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 bis 0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 bis 0,91)

Tabelle 2 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Todesfälle (%) bei CASODEX-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95% CI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 bis 1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 bis 0,95)
Radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 bis 1,39)

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die CASODEX alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR=1,16; 95% CI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von CASODEX bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

[.....]

ANHANG IV

BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden (NCA), koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat (RMS), sorgen dafür, dass die folgenden Bedingungen durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

- Es sollten eine oder mehrere neue pharmakoepidemiologische Studien durchgeführt werden, um das kardiovaskuläre Risiko besser zu verstehen. Ziel der Studie sollte sein, die Inzidenz von Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Prostatakrebs im Vergleich zur Gesamtbevölkerung zu bewerten. Außerdem sollten in der Studie Untergruppen von Patienten mit Prostatakrebs untersucht werden, die Casodex (Bicalutamid) erhalten und solche, die mit LHRH-Analoga, Orchiektomie sowie anderen Hormontherapien behandelt werden. Die Ergebnisse sollen an den RMS und die NCA der Länder gemeldet werden, in denen Bicalutamid 150 mg zugelassen ist.
- Die Ergebnisse der 4. Analyse der EPC-Daten sollten dem RMS und den NCA der Länder zur Verfügung gestellt werden, in denen Bicalutamid 150 mg zugelassen ist.
- Für alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gilt: Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten sollten folgende identifizierte und potenzielle Risiken untersucht werden, die für eine verstärkte Überwachung und Nachsorge in Frage kommen:

Herzinsuffizienz

Leberversagen

Interstitielle Lungenkrankheit

Brustkrebs

Berichte über Schwangerschaften bei Partnerinnen von Patienten, die Bicalutamid einnehmen