

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART
DER ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS,
DES ANTRAGSTELLERS, DES INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN IN
DEM MITGLIEDSTAAT**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Dänemark	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland		Vantas	50 mg	Implantat	subkutan	50 mg
Deutschland		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	subkutan	50 mg
Irland		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	subkutan	50 mg
Italien		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	subkutan	50 mg
Spanien		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	subkutan	50 mg
Vereinigtes Königreich		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irland	Vantas	50 mg	Implantat	subkutan	50 mg

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON VANTAS (siehe Anhang I)

Das Prostata-Karzinom ist im Frühstadium androgenabhängig. Zu einem späteren Zeitpunkt während des klinischen Verlaufs ist das Prostata-Karzinom androgenunabhängig und gegenüber einer Hormontherapie resistent. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass das Prostata-Karzinom selbst im androgenunabhängigen Stadium Subpopulationen von androgenabhängigen Zellen enthält. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten entspricht die fortgesetzte Androgensuppression bei Männern mit androgenunabhängigem Prostata-Karzinom (AIPC) dem aktuellen Therapiestandard. In der Vergangenheit wurde die Testosteronsuppression durch bilaterale Orchiectomie (operative Hodenentfernung) erreicht. In den letzten beiden Jahrzehnten wurde die Androgenablation durch Injektion von Luteinisierungshormon-Releasinghormon-Antagonisten (LH-RHa) mit Langzeitwirkung erzielt. Grundsätzlich müssen unbedingt möglichst geringe Serumtestosteronkonzentrationen erreicht werden, damit die Stimulation der Prostata-Karzinomzellen im Rahmen der ADT auf ein Minimum gesenkt werden kann. Angesichts der bekannten Variabilität der Werte in den Referenzlabors wurden die Serumtestosteronkonzentrationen, die Kastrationswerten entsprechen, im Allgemeinen auf unter 50 ng/dl (1,7 nmol/l) festgesetzt. Die Absenkung des Testosteronspiegels auf Kastrationswerte ist ein akzeptabler Surrogatendpunkt bei fortgeschrittenem hormonempfindlichem Prostata-Karzinom und kann zur Verringerung der Schmerzen durch Knochenmetastasen, zur Verbesserung des Urinflusses und in einigen Fällen zur Verlangsamung der Tumorprogression führen, obwohl ein eindeutiger Überlebensvorteil nicht nachgewiesen wurde. Die Androgenablation wird als palliative Behandlung betrachtet. Ferner wurde die Absenkung des Testosteronspiegels auf Kastrationswerte vom CHMP 2004 im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung durch die SAWP (Arbeitsgruppe Wissenschaftliche Beratung) als gültiges Surrogat für die klinische Wirksamkeit bei fortgeschrittenem Prostata-Karzinom akzeptiert. Somit stellt der als pharmakologischer Endpunkt dokumentierte Serumtestosteronspiegel unter 50 ng/dl, der für Vantas in den Studien 302, 301 und zusätzlich in der Langzeitverlängerung der Studie 301 dokumentiert wurde, einen akzeptablen primären Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostata-Karzinom dar.

Bei einer Wirksamkeit von 98-100 % hinsichtlich der Absenkung des Testosteronspiegels sind weitere aktive Vergleichsstudien redundant und somit nicht notwendig. Es könnte ein anderer LHRH-Agonist verwendet werden, jedoch ist dies in Anbetracht der von dem Antragsteller vorgelegten Metaanalyse überflüssig, da eine Orchiectomie bei Verfügbarkeit von reversiblen Methoden inakzeptabel ist, DES veraltet ist und nichtsteroidale Antiandrogene bei Einsatz als Monotherapie eine geringere Wirksamkeit zeigen können.

Die Sicherheitsdatenbank scheint nur begrenzte Daten zu enthalten, jedoch sind weder in der Beobachtung nach der Markteinführung in Amerika noch in den Versuchen unerwartete Sicherheitsprobleme aufgetreten. Die Daten der Langzeitverlängerung der Studie 301 belegen die langfristige Sicherheit für Patienten, die zwei Jahre oder länger mit Vantas behandelt wurden. Es sollte zwischen den Sicherheitsaspekten einer Androgensuppressionstherapie im Allgemeinen und der (lokalen) Sicherheit dieses Arzneimittels unterschieden werden. Die Sicherheit der Androgensuppression ist bekannt, so dass weitere Informationen für dieses Arzneimittel nicht notwendig sind. Die lokale Sicherheit von Vantas wurde hinreichend untersucht. Weitere Vergleichsstudien sind daher nicht erforderlich. Der Vorschlag des Antragstellers/Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Aufnahme von fünf Sicherheitsbedenken bezüglich der Pharmakovigilanz in den Risikomanagement-Plan wird gebilligt (zwei beziehen sich insbesondere auf die einzigartige Zusammensetzung von Vantas, während die anderen drei als Klassenwirkungen eingestuft werden: Ausscheidungen, Zellulitis, Flare-up-Reaktion, Osteoporose und QT-Verlängerung).

Abschließend ist der CHMP übereinstimmend der Auffassung, dass die vom Antragsteller vorgelegten Antworten zeigen, dass die Probleme gelöst wurden. Vantas ist ein neuer LHRH-Agonist, wobei diese

pharmakologische Klasse vor mehr als 20 Jahren zur Behandlung von fortgeschrittenem Prostata-Karzinom eingeführt wurde. Nichts deutet darauf hin, dass sich die Produkte innerhalb dieser Klasse in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit unterscheiden, und Vantas scheint in dieser Hinsicht keine Ausnahme zu bilden. Die Daten der *Langzeitverlängerung der Studie 301* in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit belegen die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten, die zwei Jahre oder länger im Rahmen einer palliativen Behandlung von fortgeschrittenem Prostata-Karzinom mit einem Histrelin-Implantat behandelt wurden. Der CHMP verlangt die Aufnahme der fünf Sicherheitsbedenken bezüglich der Pharmakovigilanz in den Risikomanagement-Plan gemäß dem Vorschlag des Antragstellers/Inhabers der Genehmigung.

Der CHMP hat die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen, wobei die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage der endgültigen Fassung entspricht, die während des Verfahrens der Koordinationsgruppe gemäß Anhang III für Vantas erzielt wurde.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN, KENNZEICHNUNG UND
PACKUNGSBEILAGE

Als gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC), Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden.