

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ
ΜΕΛΗ**

Κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u> <u>α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
ΑΤ - Αυστρία	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
ΑΤ - Αυστρία	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
ΑΤ - Αυστρία	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
ΑΤ - Αυστρία	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
ΒΕ - Βέλγιο	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
ΒΓ - Βουλγαρία	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
CS – Τσέχικη Δημοκρατία	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
CS – Τσέχικη Δημοκρατία	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
CY - Κύπρος	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u> <u>α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
DA - Δανία	Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
EL - Ελλάδα	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
EL - Ελλάδα	Dermos Μεπε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
EL - Ελλάδα	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
EL - Ελλάδα	Geneparm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Geneparm	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
ET - Εσθονία	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u> <u>α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
FI - Φινλανδία	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Bicalutamide Peseri	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u> <u>α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
FI - Φινλανδία	1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatat	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FI - Φινλανδία	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
FI - Φινλανδία	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
FR - Γαλλία	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil - Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
HU - Ουγγαρία	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
HU - Ουγγαρία	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
IS - Ισλανδία	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
IT - Ιταλία	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
LT - Λιθουανία	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
LU - Λουξεμβούργο	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u> <u>α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
LV - Λετονία	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
NO - Νορβηγία	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
PL - Πολωνία	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
PT - Πορτογαλία	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
PT - Πορτογαλία	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
PT - Πορτογαλία	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
PT - Πορτογαλία	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
RO-Ρουμανία	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
SK – Σλοβακία	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με	Από του στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u> <u>α</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom			λεπτό υμένιο δισκίο	
SL - Σλοβενία	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
SV - Σουηδία	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE- 151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
UK – Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση
UK – Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από του στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΙΚΑΛΟΥΤΑΜΙΔΗ 150 mg (βλ. Παράρτημα Ι)

Ιστορικό

Η βικαλουταμίδη είναι από του στόματος λαμβανόμενο αντιανδρογόνο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Η βικαλουταμίδη 150 mg κυκλοφορεί στην ΕΕ μετά από υποβολή αίτησης για τη διαδικασία εθνικής και αμοιβαίας αναγνώρισης. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις της περιλαμβάνουν τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ως άμεση θεραπεία είτε χορηγούμενη μόνη της είτε ως ενισχυτικό θεραπείας στη ριζική προστατεκτομή ή στην ακτινοθεραπεία. Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του προστάτη σχετίζεται με την ύπαρξη όγκων μεγαλύτερου μεγέθους ή όγκων που έχουν εξαπλωθεί σε λεμφαδένες, όχι όμως και σε άλλα όργανα.

Το 2004 κυκλοφόρησαν 2 δημοσιεύσεις οι οποίες περιέγραφαν λεπτομερώς μια εκ των προτέρων προγραμματισμένη δεύτερη ανάλυση του προγράμματος μελέτης του Casodex (βικαλουταμίδη) στον πρώιμο καρκίνο του προστάτη.

Τα εν λόγω δεδομένα εξετάστηκαν από το HB, το κράτος μέλος αναφοράς για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, το 2003. Κατά τη χρονική εκείνη περίοδο, το κράτος μέλος αναφοράς κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Casodex (βικαλουταμίδη) 150 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του «τοπικού» καρκίνου του προστάτη. Κατέληξε όμως στο συμπέρασμα ότι η σχέση ωφέλειας-κινδύνου παρέμενε θετική για επιλεγμένους ασθενείς με «τοπικά προχωρημένο» καρκίνο του προστάτη που έλαβαν άμεση θεραπεία Casodex είτε σε μονοθεραπεία είτε ως ενισχυτική θεραπεία στη ριζική προστατεκτομή ή στην ακτινοθεραπεία. Το τμήμα 5.1 της ΠΧΠ τροποποιήθηκε για να σημειωθεί ότι η βέλτιστη ιατρική στρατηγική για έναν ασθενή που διατρέχει χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της ασθένειας, ειδικότερα όσον αφορά τον καθορισμό της ενισχυτικής θεραπείας μετά από ριζική προστατεκτομή, ενδέχεται να είναι η αναβολή της ορμονοθεραπείας έως ότου εμφανιστούν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου.

Μετά την ανασκόπηση των εν λόγω δεδομένων που διεξήγαγε το 2004 και λόγω των συνεπακόλουθων ανησυχιών σχετικά με την σχέση ωφέλειας-κινδύνου της βικαλουταμίδης 150 mg στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, τον Αύγουστο του 2005 η κανονιστική αρχή του Βελγίου ανέστειλε την εθνική άδεια κυκλοφορίας για το Casodex (βικαλουταμίδη) 150 mg.

Λαμβανομένων υπόψη των ανησυχιών που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βικαλουταμίδης 150 mg, η αρμόδια εθνική αρχή του Βελγίου έκρινε ότι η πραγματοποίηση μίας νέας αξιολόγησης για τη σχέση ωφέλειας-κινδύνου είναι απαραίτητη για το συμφέρον της δημόσιας υγείας. Ως εκ τούτου, στις 27 Ιουλίου 2006 το Βέλγιο παρέπεμψε το ζήτημα στην CHMP προς εξέταση, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Τα 4 ζητήματα που τέθηκαν στη διαδικασία παραπομπής και αφορούν τις αναλύσεις του προγράμματος μελέτης στον πρώιμο καρκίνο του προστάτη (EPC) είναι:

- η έλλειψη συνολικού οφέλους επιβίωσης έναντι των ανεπιθύμητων ενεργειών στον «τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη»·
- τα στατιστικά θέματα σχετικά με την πολλαπλότητα·
- τα πρότυπα θεραπείας της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο στις σχετικές μελέτες·
- ο αριθμός των θανάτων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Με βάση τις ανησυχίες που τέθηκαν, υποβλήθηκαν στους αιτούντες/κατόχους αδειας κυκλοφορίας οι ακόλουθες ερωτήσεις, ως τμήμα του ενοποιημένου καταλόγου ερωτήσεων της CHMP. Οι απαντήσεις που δόθηκαν αποτέλεσαν τη βάση για την επαναξιολόγηση της σχέσης ωφέλειας-κινδύνου από την CHMP:

- 1/ Με ποιον τρόπο δικαιολογεί η εταιρεία την ένδειξη της βικαλουταμίδης 150 mg για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, γνωρίζοντας την απουσία στατιστικώς σημαντικής συνολικής επιβίωσης και τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες;
- 2/ Πώς δικαιολογεί η εταιρεία την απουσία προσαρμογών στις δοκιμές πολλαπλότητας για την ανάλυση των αποτελεσμάτων του πρώιμου καρκίνου του προστάτη;
- 3/ Πώς δικαιολογεί η εταιρεία το γεγονός ότι η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο δεν έλαβε επαρκή θεραπεία σύμφωνα με την υφιστάμενη θεραπευτική αντιμετώπιση και γιατί αυτό δεν λήφθηκε υπόψη στην ανάλυση των αποτελεσμάτων του πρώιμου καρκίνου του προστάτη;
- 4/ Πώς μπορεί η εταιρεία να αποκλείσει οποιαδήποτε συσχέτιση της βικαλουταμίδης 150 mg με την αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα που έλαβε Casodex στις δοκιμές του πρώιμου καρκίνου του προστάτη;

Η διαδικασία παραπομπής περιελάμβανε όλες τις εκκρεμείς αιτήσεις Αδείας κυκλοφορίας καθώς και όλες τις Άδειες κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν 150 mg βικαλουταμίδης. Επί πλέον, η διαδικασία παραπομπής αφορούσε μόνο τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ένδειξη που βασίστηκε στο πρόγραμμα μελέτης στον πρώιμο καρκίνο του προστάτη (EPC) και σχετίζεται άμεσα με τη διατύπωση στις ενότητες 4.1 και 5.1 της ΠΧΠ.

Άλλα σημεία της ΠΧΠ και των άλλων ενδείξεων της βικαλουταμίδης 150 mg, που έχουν εγκριθεί σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ, δεν περιλαμβάνονται σε αυτή τη διαδικασία παραπομπής.

Ζητήματα ωφέλειας-κινδύνου

Όταν ξεκίνησε το πρόγραμμα πρώιμου καρκίνου του προστάτη, πριν από 8 και πλέον χρόνια, σκοπός του ήταν να τεκμηριώσει το όφελος της έγκαιρης θεραπείας με βικαλουταμίδα έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, ως μονοθεραπείας ή ως ενισχυτικής θεραπείας στη χειρουργική επέμβαση ή στην ακτινοθεραπεία. Η έλλειψη ευρείας συναίνεσης σχετικά με την καθιερωμένη αγωγή για τον πρώιμο καρκίνο του προστάτη καθιστά δύσκολη τη μελέτη του. Η μελέτη για τον πρώιμο καρκίνο του προστάτη ήταν ένας εμπειρικός σχεδιασμός, δηλαδή, εν γένει συνέκρινε το Casodex (βικαλουταμίδα) με την καθιερωμένη αγωγή για κάθε εμπλεκόμενη περιοχή.

Είναι αποδεκτό ότι δεν υπάρχει, εν γένει, στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Ωστόσο, για το πρωτεύον τελικό σημείο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, η μελέτη ήταν θετική τόσο στον συνολικό πληθυσμό όσο και στις υποομάδες με τοπικά προχωρημένο καρκίνο.

Κατά την αρχική χορήγηση άδειας για την ένδειξη του πρώιμου καρκίνου του προστάτη, τα δεδομένα της συνολικής επιβίωσης δεν ήταν επαρκή ώστε να επιτρέπουν τη διεξαγωγή ανάλυσης. Ωστόσο, είναι λογικό να αναλύονται εκ των υστέρων τα συγκεκριμένα τελικά σημεία για τις ίδιες υποομάδες, ενώ υπάρχουν ευνοϊκές τάσεις για τη συνολική επιβίωση των ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο οι οποίοι λαμβάνουν μόνο Casodex (βικαλουταμίδα) καθώς και των ασθενών που υποβάλλονται επίσης σε ακτινοθεραπεία.

Σε ό,τι αφορά το ζήτημα της πολλαπλότητας που τέθηκε, κρίθηκε σκόπιμο, από στατιστικής άποψης, αυτή να εξεταστεί σε επίπεδο υποομάδων, καθώς αυτές έχουν συμβάλει στον περιορισμό της ένδειξης σε ασθενείς με περισσότερο ευνοϊκή σχέση ωφέλειας-κινδύνου της βικαλουταμίδης 150 mg. Δεν πρόκειται για τυχαίες υποομάδες, αλλά για ομάδες που εμπίπτουν στην προτεινόμενη ένδειξη, ανταποκρίνονται στον τρόπο που κατηγοριοποιείται, παρακολουθείται και μελετάται ο καρκίνος του προστάτη και τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι συνεπή προς τα προσδοκώμενα. Συνεπαγωγικά, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με θετική πρόγνωση οι οποίοι έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή, η προσθήκη της βικαλουταμίδης ενδέχεται να είναι λιγότερο επωφελής σε σύγκριση με άλλους ασθενείς. Επιπλέον, το πλεονέκτημα επιβίωσης που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, οι οποίοι υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία, εμφανίζεται συνεπές με τις παρατηρήσεις προηγούμενων μελετών και η συνεργιστική επίδραση με την ακτινοθεραπεία δεν αποκλείεται. Λόγω της λανθάνουσας πορείας της νόσου, είναι δύσκολη η απόκτηση δεδομένων για τη συνολική επιβίωση ασθενών με πρώιμο καρκίνο του προστάτη. Για τους λόγους αυτούς, η CHMP θεωρεί ότι τα αποτελέσματα σχετικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) είναι σημαντικά

και μπορούν να εξεταστούν με βάση την αξία τους. Η εξέλιξη της νόσου ενδέχεται να σχετίζεται με προβλήματα όπως επίπονες οστικές μεταστάσεις, συμπίεση της σπονδυλικής στήλης, παθολογικά κατάγματα και ουρητική απόφραξη. Τα αποτελέσματα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) παρατίθενται στη συνέχεια:

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε τοπικά προχωρημένη νόσο ανά υποομάδα θεραπείας

Πληθυσμός ανάλυσης	Επεισόδια(%) σε ασθενείς που έλαβαν Casodex	Επεισόδια (%) σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο	Αναλογία κινδύνου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Προσεκτική παρακολούθηση	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 έως 0,73)
Ακτινοθεραπεία	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 έως 0,78)
Ριζική προστατεκτομή	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 έως 0,91)

Ειδικότερα, υπάρχει μία στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη οι οποίοι έλαβαν Casodex (βικαλουταμίδα) σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο (ποσοστό επεισοδίων 58% έναντι 69%, χωρίς να πραγματοποιηθεί ενισχυτική χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία στους ασθενείς).

Το όφελος στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο αποτελεί, εν γένει, συνάρτηση της εξέλιξης του κινδύνου, ενώ μειώνεται μετά από χειρουργική επέμβαση ή στις περιπτώσεις όπου η ακτινοθεραπεία είναι πιθανόν να λειτουργεί θεραπευτικά.

Σε ό,τι αφορά την επάρκεια της θεραπείας στην ομάδα ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο στις μελέτες πρώιμου καρκίνου του προστάτη, δεδομένου ότι κατά την έναρξη των εν λόγω μελετών δεν υπήρχε ευρέως αποδεκτή θεραπευτική αντιμετώπιση για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (γεγονός που εξακολουθεί να συμβαίνει), ο εμπειρικός σχεδιασμός των μελετών, οι οποίες συνέκριναν το Casodex (βικαλουταμίδα) 150mg με το εικονικό φάρμακο στο πλαίσιο ενισχυτικής θεραπείας στη «βασική θεραπευτική αντιμετώπιση», θεωρείται εύλογος. Καμία από τις δοκιμές πρώιμου καρκίνου του προστάτη δεν έθετε ως απαίτηση την απόκρυψη της θεραπείας από τους ασθενείς μέχρι την κλινική εξέλιξη της νόσου σε όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης του ειδικού προστατικού αντιγόνου κατά την έναρξη της ενεργού θεραπείας για κάθε υποομάδα είναι πάνω από το κατώφλιο που θέτει η ισχύουσα οδηγία της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU).

Τα εν λόγω αποτελέσματα πρέπει φυσικά να αντισταθμίζουν τα ήδη γνωστά ζητήματα ανεκτικότητας του Casodex (βικαλουταμίδης). Σε πολλούς ασθενείς η γυναικομαστία και οι πόνοι στο στήθος έχουν επισημανθεί (κυρίως κατά τον 1^ο χρόνο λήψης του φαρμάκου) και μπορούν να ελέγχονται. Στις κλινικές μελέτες τα φαινόμενα αυτά ήταν σοβαρά σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών. Η γυναικομαστία ενδέχεται να μην εξομαλυνθεί αυθόρμητα με την παύση της θεραπείας, ειδικότερα μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Για τη διαχείριση των εν λόγω συμπτωμάτων, οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας προτείνουν τη χρήση προληπτικής ακτινοθεραπείας του μαστού, ταμοξιφένης ή αναστολέων της αρωματάσης, παρά το γεγονός ότι οι εν λόγω ουσίες δεν διαθέτουν άδεια για τη συγκεκριμένη χρήση.

Οι πρόσθετες αναλύσεις των δεδομένων από τις δοκιμές του πρώιμου καρκίνου του προστάτη που ζητήθηκαν επιβεβαιώνουν τον αυξημένο κίνδυνο θανάτων από καρδιακή ανεπάρκεια (χωρίς, ωστόσο, κανένα συνολικό πρόσθετο κίνδυνο για το καρδιαγγειακό σύστημα), τον αυξημένο κίνδυνο ουρογεννητικών συμπτωμάτων (περιλαμβανομένης της γυναικομαστίας και του πόνου στο στήθος) κυρίως κατά το πρώτο έτος χορήγησης του φαρμάκου και, περαιτέρω, καταδεικνύουν την απουσία ανεπιθύμητης ενέργειας σε επεισόδια θρομβοεμβολής κατά την παρακολούθηση (γεγονός που ενισχύεται από ένα προφίλ επεισοδίων που δεν συνάδει με τις ορμονικές επιδράσεις). Δεν υπήρχε καμία ένδειξη συνολικής πρόσθετης θνησιμότητας.

Σε ό,τι αφορά τη θνησιμότητα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, οι ΚΑΚ έχουν υποβάλει περιορισμένο αριθμό νέων δεδομένων, καθώς το εν λόγω ζήτημα αξιολογήθηκε προσφάτως. Συγκεκριμένα, υπέβαλαν τα αποτελέσματα μιας πρόσθετης κλινικής μελέτης, μια ενημερωμένη επισκόπηση της βιβλιογραφίας και μια ενημερωμένη επισκόπηση της βάσης δεδομένων ασφαλείας. Τα αριθμητικά στοιχεία που περιλαμβάνονται είναι σχετικά λίγα, δεν υπάρχει συνεκτικό προφίλ για τους θανάτους που οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια σε μακροχρόνια βάση, ενώ σε ορισμένο βαθμό υπάρχει ανακρίβεια στην επιλογή της καρδιακής ανεπάρκειας ως αιτίας θανάτου. Ωστόσο, ένας συσχετισμός με τη βικαλουταμίδη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Αν και το προφίλ των ανεπιθύμητων επεισοδίων δεν συνηγορεί υπέρ του ρόλου των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων, είναι γνωστό ότι το μυοκάρδιο διαθέτει υποδοχείς ανδρογόνων και ενδέχεται να επηρεάζεται από τη μακροχρόνια απώλεια αυτών. Ωστόσο, ο αριθμός των περιστατικών είναι σχετικά μικρός και δεν υπάρχει σαφής χρονικός συσχετισμός.

Η πλειοψηφία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφάνισε παράγοντες σύγχυσης κατά την έναρξη της μελέτης και η αξιολόγηση της αιτιολογίας όλων των θανάτων που αποδόθηκαν σε καρδιακή ανεπάρκεια από τους ερευνητές ήταν «μη σχετιζόμενη». Σε ό,τι αφορά τους θανάτους λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ο προσδιορισμός της αιτίας θανάτου θεωρείται αναξιόπιστος και έχουν πραγματοποιηθεί ελάχιστες νεκροψίες.

Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το πόσο επηρεάζει η ταμοξιφένη ή η ακτινοθεραπεία τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, ή με το εάν η έκθεση σε ταμοξιφένη έχει συνεργιστική επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς ο ρόλος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η ανάγκη περαιτέρω μελέτης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας συνεχίζει να υφίσταται. Θα πραγματοποιηθεί μία νέα φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη στο πλαίσιο της συμφωνίας για ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP), εν είδει δέσμευσης η οποία θα αναληφθεί μετά από τη γνωμοδότηση για την καλύτερη κατανόηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογήσει τη συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η μελέτη θα συμπεριλάβει υποομάδες με καρκίνο του προστάτη ώστε να καλύψει τους ασθενείς που έλαβαν Casodex (βικαλουταμίδη) καθώς και όσους έλαβαν θεραπεία με ανάλογα της LHRH, υποβλήθηκαν σε ορχεκτομή ή έλαβαν άλλες ορμονοθεραπείες.

Η 4^η ανάλυση των δεδομένων του πρώιμου καρκίνου του προστάτη θα παρασχεθεί μόλις καταστεί διαθέσιμη.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα καρδιακής ανεπάρκειας εξακολουθούν να εγείρουν ανησυχίες και να θεωρούνται ατελέσφορα, αλλά δεν μεταβάλλουν σημαντικά τη σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Τα εν λόγω δεδομένα όμως στηρίζουν τη θέση της επιτροπής σύμφωνα με την οποία η ένδειξη πρέπει να περιοριστεί σε επιλεγμένους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

Ο τρόπος προσδιορισμού των εν λόγω ασθενών μπορεί να βασιστεί σε κριτήρια όπως τα επίπεδα PSA, η βαθμολογία κατά Gleason και το στάδιο της νόσου. Από τα δεδομένα του πρώιμου καρκίνου του προστάτη είναι δύσκολο να καθοριστεί ένας πιο συγκεκριμένος πληθυσμός-στόχος και ο γενικός όρος «υψηλός κίνδυνος» εμπεριέχει τις εκτεταμένες αποκλίσεις λόγω των κατά τύπους πρακτικών και των αναπόφευκτων αλλαγών στη θεραπευτική αντιμετώπιση, λαμβάνει δε υπόψη ποικίλες μεταβλητές για κάθε ασθενή ξεχωριστά, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Οι ασθενείς και οι κλινικοί ιατροί πρέπει να επιλέγουν την πλέον κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία, συζητώντας την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα όλων των διαθέσιμων θεραπειών, όλους τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου και να λαμβάνουν υπόψη τον τρόπο ζωής του ασθενούς. Η ΠΧΠ έχει τροποποιηθεί αναλόγως και στην ενότητα 5.1, επισημαίνει ότι για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο «Η μείωση του κινδύνου της αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου... ήταν περισσότερο προφανής στους ασθενείς που διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης

της νόσου. Για τον λόγο αυτό, οι κλινικοί ιατροί μπορεί να αποφασίσουν ότι η βέλτιστη ιατρική στρατηγική για έναν ασθενή που διατρέχει χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, ειδικότερα στον καθορισμό της ενισχυτικής θεραπείας μετά από ριζική προστατεκτομή, μπορεί να είναι η αναβολή της ορμονοθεραπείας έως ότου εμφανιστούν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου». Η ενότητα 5.1 της ΠΧΠ περιλαμβάνει επίσης περίληψη των αποτελεσμάτων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη για τον πρώιμο καρκίνο του προστάτη (EPC).

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βικαλουταμίδη 150 mg.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η βικαλουταμίδη 150 mg είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι η θεραπευτική ένδειξη πρέπει να περιοριστεί στη θεραπεία ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.
- Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας πιθανός συσχετισμός μεταξύ της χρήσης της βικαλουταμίδης 150 mg και της καρδιακής ανεπάρκειας και, για τον λόγο αυτό, έκρινε ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. Για να διευθετηθούν οι εν λόγω ανησυχίες θα διεξαχθεί μία νέα επιδημιολογική μελέτη στο πλαίσιο ενός συμφωνημένου σχεδίου διαχείρισης κινδύνου.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βικαλουταμίδη 150 mg είναι θετική για τον συμφωνημένο περιορισμό της ένδειξης.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων και τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας σε όλες τις αιτήσεις που αναφέρονται στο Παράρτημα I της γνώμης, σύμφωνα με τις τροποποιήσεις των σχετικών ενοτήτων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, οι οποίες παρατίθενται στο Παράρτημα III της γνώμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν Παράρτημα ΙΙΙ (Τροποποίηση της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος) είχε επισυναφθεί στην απόφαση της Επιτροπής σχετικά με την παραπομπή του άρθρου 31 για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βικαλουταμίδη στη μορφή που ίσχυαν τότε. Το κείμενο ήταν έγκυρο τη δεδομένη χρονική στιγμή.

Μετά την απόφαση της Επιτροπής, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα επικαιροποιήσουν το Παράρτημα ΙΙΙ, όπως απαιτείται. Είναι συνεπώς πιθανόν το παράρτημα ΙΙΙ να μην απηχεί το σημερινό ισχύον κείμενο.

**ΠΡΟΣΘΗΚΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΙΣΑΧΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΥΣ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ BICALUTAMIDE 150MG**

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

[.....]

(Επινοηθείσα ονομασία) 150mg ενδείκνυται είτε μόνο του είτε συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη με υψηλό κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1.)

[.....]

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[.....]

Το CASODEX (bicalutamide) 150 mg μελετήθηκε ως θεραπεία για ασθενείς με εντοπισμένο (T1-T2, N0 ή NX, M0) ή τοπικά προχωρημένο (T3-T4, οποιαδήποτε N, M0; T1-T2, N+, M0) μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη σε μια συνδυασμένη ανάλυση 3 ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο διπλά τυφλών μελετών σε 8113 ασθενείς στους οποίους το Casodex χορηγήθηκε ως άμεση ορμονική θεραπεία ή συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία, (κυρίως εξωτερική εκτομή ακτινών). Σε διάστημα 7,4 ετών κατά μέσο όρο παρακολούθησης των ασθενών, 27.4% και 30.7% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν Casodex ή εικονικό φάρμακο αντίστοιχα, παρουσίασαν αντικειμενική εξέλιξη της νόσου.

Μείωση του κινδύνου αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκε στις περισσότερες ομάδες ασθενών, ήταν όμως πιο έκδηλη στους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Επομένως ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει ότι η βέλτιστη ιατρική πρακτική για έναν ασθενή με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, ιδιαιτέρως κατά τη συμπληρωματική θεραπεία μετά από ριζική προστατεκτομή, είναι να αναβληθεί η ορμονική θεραπεία έως ότου εμφανισθούν σημεία εξέλιξης της νόσου.

Δε παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση στα 7.4 χρόνια μέσου χρόνου παρακολούθησης με θνησιμότητα 22.9% (HR=0.99; 95% CI 0.91 to 1.09). Εντούτοις, παρατηρήθηκαν κάποιες τάσεις κατά τις αναλύσεις των υπό έρευνα υποομάδων ασθενών.

Στοιχεία για την επιβίωση χωρίς επιδείνωση καθώς και για την συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο παρουσιάζονται συνοπτικά στους ακόλουθους πίνακες:

Πίνακας 1 Επιβίωση χωρίς επιδείνωση σε τοπικά προχωρημένη νόσο ανά υποομάδα θεραπείας

Πληθυσμός ανάλυσης	Περιστατικά (%) στους ασθενείς με Casodex	Περιστατικά (%) στους ασθενείς με placebo	Πηλίκo κινδύνου (95% CI)
Προσεκτική παρακολούθηση	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 to 0.73)
Ακτινοθεραπεία	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 to 0.78)
Ριζική προστατεκτομή	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 to 0.91)

Πίνακας 2 **Συνολική επιβίωση σε τοπικά προχωρημένη νόσο ανά υποομάδα θεραπείας**

Πληθυσμός ανάλυσης	Θάνατοι (%) στους ασθενείς με Casodex	Θάνατοι (%) στους ασθενείς με placebo	Πηλίκο κινδύνου (95% CI)
Προσεκτική παρακολούθηση	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 to 1.01)
Ακτινοθεραπεία	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 to 0.95)
Ριζική προστατεκτομή	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 to 1.39)

Στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο που λάμβαναν CASODEX ως μονοθεραπεία, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς επιδείνωση. Σε αυτούς τους ασθενείς υπήρχε επίσης μία τάση προς την μειωμένη επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo (HR=1.16; 95% CI 0.99 to 1.37). Σε σχέση με αυτό, το προφίλ ωφέλειας - κινδύνου για τη χρήση του Casodex σε αυτούς τους ασθενείς δεν θεωρείται ευνοϊκό.

[.....]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίσουν ότι οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Να διεξαχθεί μια νέα φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη, προκειμένου να κατανοηθεί πληρέστερα ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Ο σκοπός της μελέτης πρέπει να είναι η αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η μελέτη πρέπει να συμπεριλάβει τις υποομάδες με καρκίνο του προστάτη ώστε να καλύψει τους ασθενείς που λαμβάνουν βικαλουταμίδη καθώς και όσους λαμβάνουν θεραπεία με ανάλογα LHRH, έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή ή λαμβάνουν άλλες ορμονικές θεραπείες. Τα αποτελέσματα πρέπει να αναφερθούν στο κράτος μέλος αναφοράς και στις εθνικές αρμόδιες αρχές όπου η βικαλουταμίδη 150 mg έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.
- Το αποτέλεσμα της 4^{ης} ανάλυσης των δεδομένων πρώιμου καρκίνου του προστάτη πρέπει να υποβληθούν στο κράτος μέλος αναφοράς και στις εθνικές αρμόδιες αρχές όπου η βικαλουταμίδη 150 mg έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.
- Για όλους τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας, πέραν των καθιερωμένων δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης, οι αναγνωρισμένοι και πιθανοί κίνδυνοι που έχουν επισημανθεί για αυξημένο έλεγχο και παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνουν:

Καρδιακή ανεπάρκεια

Ηπατική ανεπάρκεια

Διάμεση πνευμονική νόσο

Καρκίνο του μαστού

Εκθέσεις σχετικά με τα περιστατικά εγκυμοσύνης σε συντρόφους ασθενών που λαμβάνουν βικαλουταμίδη