

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ, ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
Δανία	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ιρλανδία		Vantas	50 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια	50 mg
Γερμανία		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ιρλανδία	Vantas	50 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια	50 mg
Ιρλανδία		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ιρλανδία	Vantas	50 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια	50 mg
Ιταλία		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ιρλανδία	Vantas	50 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια	50 mg
Ισπανία		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ιρλανδία	Vantas	50 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια	50 mg
Ηνωμένο Βασίλειο		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Ιρλανδία	Vantas	50 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια	50 mg

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ VANTAS (βλ. παράρτημα Ι)

Κατά τα πρώτα στάδια του φυσικού του κύκλου ο καρκίνος του προστάτη είναι ανδρογονο-εξαρτώμενος. Στα τελευταία στάδια της κλινικής του πορείας είναι ανδρογονο-ανεξάρτητος και ανθίσταται στην ορμονική θεραπεία. Ακόμη όμως και κατά τη μη εξάρτησή του από ανδρογόνα ο καρκίνος του προστάτη ενδέχεται να περιέχει υποπληθυσμούς ανδρογονο-εξαρτώμενων κυττάρων. Βάσει των περιορισμένων αυτών στοιχείων η συνεχής καταστολή των ανδρογόνων σε άνδρες με ανδρογονο-ανεξάρτητο καρκίνο του προστάτη (AIPC) αποτελεί το σημερινό κανόνα των διαφόρων αγωγών. Στο παρελθόν η καταστολή της τεστοστερόνης επιτυγχάνονταν με αμφίπλευρη ορχεκτομή (χειρουργικός ευνουχισμός). Τα τελευταία είκοσι έτη η αποστέρηση των ανδρογόνων επιτυγχάνεται με ένεση μακράς δράσης αγωνιστών εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH-RHs). Κατά βάση, για να ελαχιστοποιηθεί η διέγερση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη μέσω μιας θεραπείας αποστείρωσης των ανδρογόνων (ADT), σημαντική είναι η επίτευξη όσο το δυνατόν μικρότερων συγκεντρώσεων τεστοστερόνης στον ορό. Οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στον ορό που αναλογούν σε αυτές του ευνουχισμού έχουν εν γένει καθορισθεί σε λιγότερο από 50 ng/dL (1,7 nmol/L), με δεδομένη τη γνωστή μεταβλητότητα των τιμών στα εργαστήρια αναφοράς. Η επίτευξη συγκεντρώσεων τεστοστερόνης σε επίπεδα ευνουχισμού αποτελεί αποδεκτή παράμετρο υποκατάστασης σε περιπτώσεις προχωρημένου ορμονο-ευαίσθητου καρκίνου του προστάτη και μπορεί να μεταφρασθεί σε λιγότερο πόνο από τις μεταστάσεις σε οστά, σε βελτίωση της ροής των ούρων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε επιβράδυνση της εξέλιξης του όγκου. Ωστόσο, ξεκάθαρο όφελος σε ό,τι αφορά την επιβίωση του καρκινοπαθούς δεν έχει αποδειχθεί. Η αποστέρηση των ανδρογόνων θεωρείται ανακουφιστική θεραπεία. Επιπλέον, το 2004 η επιτροπή CHMP έκρινε αποδεκτή, ως μέρος των επιστημονικών συμβουλών της SAWP (Ομάδα Εργασίας για Παροχή Επιστημονικών Συμβουλών), τη μείωση της τεστοστερόνης σε επίπεδα ευνουχισμού ως έγκυρη παράμετρο υποκατάστασης για την κλινική αποτελεσματικότητα σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Επομένως, η τεκμηριωμένη φαρμακολογική σχέση τεστοστερόνη ορού < 50 ng/dL, η οποία τεκμηριώνεται για το Vantas στις μελέτες 302 και 301 καθώς και στη μακροχρόνια επέκταση της μελέτης 301, αποτελεί αποδεκτή πρωταρχική παράμετρο αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.

Με δεδομένη αποτελεσματικότητα της τάξης του 98-100% στη μείωση της τεστοστερόνης του ορού, περαιτέρω μελέτες με ενεργό φάρμακο σύγκρισης περιττεύουν. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κάποιος άλλος αγωνιστής της LHRH, κάτι τέτοιο όμως δεν κρίνεται σκόπιμο με βάση τη μετα-ανάλυση που παρουσίασε ο αιτών, ενώ από την άλλη πλευρά η ορχεκτομή δεν είναι αποδεκτή όταν υπάρχουν αναστρέψιμες μέθοδοι, η διεθυστιλβεστρόλη (DES) πρέπει να θεωρείται παρωχημένη και τα μη στεροειδή αντι-ανδρογόνα μπορεί να έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

Τα στοιχεία που αφορούν την ασφάλεια είναι περιορισμένα. Απρόσμενα ζητήματα ασφαλείας δεν προέκυψαν ωστόσο, ούτε κατά την παρακολούθηση του Vantas μετά την κυκλοφορία του στην αμερικανική αγορά ούτε κατά τη διάρκεια των δοκιμών. Τα στοιχεία της μακροχρόνιας επέκτασης της μελέτης 301 είναι θετικά όσον αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια των ασθενών στους οποίους χορηγείται Vantas επί δύο ή περισσότερα έτη. Θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των ζητημάτων ασφαλείας της θεραπείας καταστολής των ανδρογόνων εν γένει και της (επί τούτου) ασφαλείας του συγκεκριμένου προϊόντος. Η ασφάλεια της καταστολής των ανδρογόνων είναι ευρύτατα γνωστή και περαιτέρω πληροφορίες σε σχέση με το συγκεκριμένο προϊόν δεν είναι απαραίτητες. Η επί τούτου ασφάλεια του Vantas έχει ερευνηθεί επαρκώς και περαιτέρω συγκριτικές μελέτες δεν είναι ομοίως αναγκαίες. Η πρόταση του αιτούντος-κατόχου της άδειας κυκλοφορίας (MAH) για ενσωμάτωση πέντε επιφυλάξεων φαρμακο-επαγρύπνησης στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνων γίνεται δεκτή (οι δύο σχετίζονται ειδικά με τη μοναδική σύνθεση του Vantas, ενώ οι υπόλοιπες τρεις ταξινομούνται ως ανεπιθύμητες ενέργειες της συγκεκριμένης κατηγορίας: εξώθηση, κυτταρίτιδα, ερυθρότητα, οστεοπόρωση και επιμήκυνση του QT).

Συμπερασματικά, η CHMP είναι της γνώμης ότι οι απαντήσεις που υπέβαλε ο αιτών δείχνουν ότι τα ζητήματα που εκκρεμούσαν έχουν επιλυθεί. Το Vantas είναι ένας καινούριος αγωνιστής της LHRH. Η συγκεκριμένη φαρμακολογική κατηγορία εισήχθηκε για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη πριν από 20 και πλέον έτη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιο φάρμακο της συγκεκριμένης κατηγορίας διαφέρει ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και το Vantas φαίνεται ότι δεν αποτελεί εξαίρεση. Τα στοιχεία της *μακροχρόνιας επέκτασης της μελέτης 301* που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι θετικά σε ό,τι αφορά τόσο την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια των ασθενών που υποβάλλονται σε ανακουφιστική θεραπεία για προχωρημένο καρκίνο του προστάτη με εμφύτευμα ιστρελίνης επί δύο ή περισσότερα έτη. Η επιτροπή CHMP ζητεί την ένταξη των ως άνω πέντε επιφυλάξεων φαρμακο-επαγρύπνησης στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνων, όπως προτάθηκε και από τον αιτούντα-κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, της οποίας τελικές εκδόσεις αποτελούν η «περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος» και το «φύλλο σήμανσης και οδηγιών χρήσης» που διαμορφώθηκαν με τη συνδρομή της ειδικής ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρεται στο παράρτημα III για το Vantas.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδοχές που προέκυψαν, στο πλαίσιο της διαδικασίας που ακολούθησε η ομάδα συντονισμού.