

ANNEXE I

**LISTE DES DENOMINATIONS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES
MEDICAMENTS, VOIE D'ADMINISTRATION, DEMANDEURS ET TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat Membre</u>	<u>Autorisation de mise sur le marché Titulaire</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays Bas	Bicalutamid-TEVA 150 mg-Filmtabletten	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno République Tchèque		Bicaluplex 150 mg	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno République Tchèque	Bicamid-GRY 150 mg Filmtabletten	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suède	Bicalutamid TEVA	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Estonie		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays Bas	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
France		TEVA Classics S.A. 1, cours du Triangle, Immeuble Palatin 1, 92936 Paris La Défense cedex 12 France	Bicalutamide Teva 150 mg, comprimés pelliculés	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays Bas	Bicalutamide Teva 150 mg Ερικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie		TEVA Magyarország Rt Rákóczi út 70-72 Budapest, H-1074, Hongrie	Bicalutamid-Teva	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat Membre</u>	<u>Autorisation de mise sur le marché Titulaire</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie		TEVA Pharma Italia S.R.L. Viale G. Richard 7, 20143 Milano Italie	Bicalutamide TEVA 150 mg compresse rivestite con film	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays Bas	Bicalutamide-TEVA	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lithuanie		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays Bas	Bicalutamide -Teva 150 mg plévele dengtos tabletès	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays Bas		Pharmachemie B.V. Swensweg 5, Postbus 552 2003 RN Haarlem Pays Bas	Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège		TEVA Sweden AB PO Box 1070 SE - 25110 Helsingborg Suède	Bicalutamid TEVA 150 mg tabletter, filmdrasjerte	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pologne	Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno République Tchèque		Bicalutamide Ingers 150 mg tabletki powlekane	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal		TEVA Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo Portugal	Bicalutamida Teva	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Slovaquie		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno République Tchèque	Bicalutamid-Teva 150 mg	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat Membre</u>	<u>Autorisation de mise sur le marché Titulaire</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovénie		Teva Pharma B.V. Industrieweg 23, P.O. Box 217 3640 AE Mijdrecht Pays Bas	Bikalutamid TEVA 150 mg filmsko obložene tablete	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno République Tchèque	Bicalutamide Teva 150 mg filmdragerade tabletter	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume Uni		Ingers Industrial Solutions s. r.o. Jeneweinova 51a 617 00 Brno République Tchèque	Bicalutamide 150 mg Film-coated Tablets	150 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU BICALUTAMIDE 150 mg

Les comprimés pelliculés de Bicalutamide 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) sont des préparations génériques dont le principe actif est le bicalutamide. Le bicalutamide est un anti-androgène oral utilisé dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé en première intention ; il est employé en monothérapie ou en association à un traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie.

Le demandeur a déposé une demande d'Autorisation de mise sur le marché dans plusieurs États membres par la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), l'État membre de référence étant la République tchèque. La procédure de saisine conformément à l'Article 29 a été lancée suite à des inquiétudes soulevées par l'Allemagne quant à un risque potentiel grave pour la santé publique relatif au rapport bénéfice/risque de ce produit. La bioéquivalence entre le produit de référence et le produit testé a été suffisamment démontrée et n'a pas été mise en cause dans le cadre de cette saisine.

La saisine conforme à l'Article 29 relative à Bicaluplex porte sur le rapport bénéfice/risque des deux indications : traitement du cancer de la prostate localement avancé en première intention en monothérapie ou en association à un traitement par radiothérapie ou par prostatectomie radicale chez des patients atteints d'un cancer de la prostate.

Le CHMP, considérant la saisine relative à Casodex (bicalutamide 150 mg) conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE concernant les médicaments contenant du bicalutamide, a conclu que le bicalutamide 150 mg est efficace dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ; cependant, le CHMP a considéré que l'indication thérapeutique devrait être restreinte à la formulation suivante : « le bicalutamide 150 mg est indiqué en monothérapie ou en association à un traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé présentant un risque élevé de progression de la maladie. » Le CHMP a également conclu qu'une association potentielle de l'utilisation du bicalutamide 150 mg avec une insuffisance cardiaque ne pouvait être totalement écartée et a donc considéré qu'il reste nécessaire de poursuivre les études sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du bicalutamide 150 mg est favorable dans l'indication restreinte approuvée.

Sur la base de ces conclusions, le CHMP a considéré que les comprimés pelliculés génériques de Bicalutamide 150 mg (Ingers Industrial Solutions s.r.o.) peuvent être enregistrés du fait du rapport bénéfice/risque positif des médicaments contenant du bicalutamide 150 mg évalué récemment lors de la saisine conforme à l'Article 31 relative à Casodex.

En conséquence, le CHMP a recommandé le maintien des Autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments et l'octroi d'Autorisations de mise sur le marché pour toutes les applications mentionnées dans l'Annexe I de l'Avis conformément aux modifications des sections concernées du Résumé des caractéristiques du produit et de la Notice, définies dans l'Annexe III de l'Avis.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Le résumé des caractéristiques du produit valide correspond à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination avec les modifications suivantes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bicaluplex 150 mg est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-androgènes, code ATC: L02BB03

Le bicalutamide est un anti-androgène non stéroïdien dépourvu de toute autre activité endocrinienne. Il se lie aux récepteurs androgéniques sans activer l'expression génique et il inhibe ainsi la stimulation androgénique. Cette inhibition entraîne une régression des tumeurs prostatiques. Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut provoquer un syndrome de sevrage aux anti-androgènes.

Le bicalutamide est un racémique, l'activité anti-androgénique est due essentiellement à l'énantiomère (R).

Le bicalutamide 150 mg a été étudié dans le traitement des patients présentant un cancer de la prostate non métastasé, localisé (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localement avancé (T3-T4, tout stade N, M0 ; T1-T2, N+, M0) par l'analyse combinée des résultats de trois études cliniques en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez 8-113 patients, au cours desquelles le produit a été administré en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (principalement irradiation externe). Après un suivi d'une durée moyenne de 7,4 ans, 27,4 % des patients traités par bicalutamide et 30,7 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté des signes objectifs d'évolution de la maladie.

Une réduction du risque d'évolution objective de la maladie a été observée dans la plupart des groupes de patients mais elle a été plus prononcée chez les patients à haut risque d'évolution de la maladie. Par conséquent, les cliniciens pourraient décider que la stratégie thérapeutique optimale pour les patients qui présentent un risque faible de progression de la maladie, en particulier en traitement adjuvant à une prostatectomie totale, peut consister à différer le traitement hormonal à l'apparition de signes d'évolution de la maladie.

Concernant la survie globale, aucune différence n'a été observée à 7,4 ans de suivi médian avec 22,9% de mortalité (HR = 0,99 ; 95 %, intervalle de confiance : 0.91 à 1.09). Cependant, certaines tendances étaient visibles dans les analyses exploratoires de sous-groupes.

Les données de survie sans évolution et de survie globale des patients au stade localement avancé sont résumées dans les tableaux ci-après :

Tableau 1

Survie sans progression au stade localement avancé de la maladie en fonction du traitement.

Population analysée	Evènements (%) parmi les patients sous Bicalutamide	Evènements (%) parmi les patients sous placebo	Indice de risque (IC 95%)
Surveillance vigilante	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 à 0.73)
Radiothérapie	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 à 0.78)
Prostatectomie radicale	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 à 0.91)

Tableau 2

Survie globale au stade localement avancé de la maladie en fonction du traitement

Population analysée	Décès (%) parmi les patients sous Bicalutamide	Décès (%) parmi les patients sous placebo	Indice de risque (IC 95%)
Surveillance vigilante	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 à 1.01)
Radiothérapie	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 à 0.95)
Prostatectomie radicale	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 à 1.39)

Chez les patients présentant un cancer localisé, recevant du bicalutamide seul, il n'a pas été observé de différence significative concernant la survie sans évolution. Chez ces patients, il a été aussi observé une tendance à la réduction de la survie en comparaison aux patients recevant le placebo. (R=1,16, IC 95% 0,99 à 1,37). Le rapport bénéfice-risque d'un traitement par bicalutamide n'est donc pas favorable chez ce groupe de patients.

L'efficacité du bicalutamide 150 mg dans le traitement des patients présentant un cancer de la prostate localement avancé, non métastasé, pour lesquels un traitement hormonal de première intention était indiqué, a été évaluée séparément par la méta-analyse de deux études incluant 480 patients atteints d'un cancer de la prostate sans métastases (M0) et qui n'avaient pas été traités préalablement. Il n'a pas été observé de différence significative en terme de survie (RR=1,05 (IC=0,81-1,36), p=0,669) ou de délai jusqu'à la progression (RR=1,20 (IC 0,96-1,51), p=0,107) entre le groupe traité par bicalutamide 150 mg et le groupe traité par castration chirurgicale. En terme de qualité de vie, une tendance générale a été observée en faveur du bicalutamide 150 mg par rapport à la castration ; les données de ces sous-groupes ont montré une libido (p=0,029) et une forme physique (p=0,046) significativement plus élevées.

L'analyse combinée de deux études cliniques, menées chez 805 patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé, non traités préalablement, et pour lesquels le taux de mortalité attendu était de 43 %, ont montré que le traitement par bicalutamide 150 mg est moins efficace que la castration en ce qui concerne la durée de survie (RR = 1,30 [intervalle de confiance : 1,04 – 1,65]). La différence estimée est de 42 jours tandis que la durée moyenne de survie est de 2 ans.

ETIQUETAGE

L'étiquetage valide correspond à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination.

NOTICE

La notice valide correspond à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination avec les modifications suivantes.

1. QU'EST-CE QUE BICALUTAMIDE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE

Le bicalutamide appartient à un groupe de médicaments appelés anti-androgènes. Les anti-androgènes s'opposent aux effets des androgènes (les hormones sexuelles masculines).

Le bicalutamide est utilisé chez l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate sans métastases, lorsque la castration ou d'autres types de traitement ne sont pas indiqués ou acceptables.

Il peut être utilisé en association avec la radiothérapie ou la chirurgie de la prostate dans les programmes de traitement précoce.

ANNEXE IV

CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires d'Autorisation de mise sur le marché :

- En plus des activités de pharmacovigilance classiques, les risques identifiés et potentiels devant faire l'objet d'une surveillance et d'un suivi particuliers doivent inclure : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, pneumopathie interstitielle, cancer du sein et des observations concernant la grossesse chez les partenaires des patients prenant du bicalutamide.