

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Držitelé rozhodnutí o registraci

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
AT – Rakouská republika	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
AT - Rakouská republika	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
AT - Rakouská republika	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
AT - Rakouská republika	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
BE – Belgické království	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
BG – Bulharská republika	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
CS - Česká republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex 150	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
CS - Česká republika	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
CY – Kyperská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
DA – Dánské království	Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
EL – Řecká republika	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
EL - Řecká republika	Dermos Μεπε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
EL - Řecká republika	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
EL - Řecká republika	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
ET – Estonská republika	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI – Finská republika	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
FI - Finská republika	89079 Ulm Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
FI - Finská republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatatad	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
FI - Finská republika	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FI - Finská republika	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
FR – Francouzská republika	Astrazeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
HU – Maďarská republika	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
HU – Maďarská republika	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
IS – Islandská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	potahovaná tableta	perorální podání
IT – Italská republika	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
LT – Litevská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
LU – Lucemburské velkovévodství	Cheshire SK10 2NA United Kingdom NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
LV – Lotyšská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
NO – Norské království	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	potahovaná tableta	perorální podání
PL – Polská republika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
PT – Portugalská republika	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
PT - Portugalská republika	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
PT – Portugalská republika	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
PT – Portugalská republika	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A.	Bicalutamida Etsi	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
republika	Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora				
RO-Rumunská republika		Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
SK – Slovensko	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
SL – Slovinská republika	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
SV – Švédské království	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
UK - Spojené království Velké Británie a Severního Irska	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání
UK – Spojené království Velké Británie a Severního Irska	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	potahovaná tableta	perorální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU BICALUTAMID 150 mg (viz Příloha I)

Základní informace

Bicalutamid je perorální antiandrogen užívaný při léčbě karcinomu prostaty. Bicalutamid 150 mg je na trhu EU k dispozici na základě národních postupů žádosti o registraci a postupu vzájemného uznávání registrací. Jeho schválené indikace zahrnují léčbu pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty jako okamžitou terapii buď samostatně, nebo ve formě adjuvantní terapie po radikální prostatektomii nebo k radioterapii. Lokálně pokročilý karcinom prostaty označuje velké nádory nebo nádory s šířením do lymfatických uzlin, které se však nešíří do jiných orgánů.

V roce 2004 byly zveřejněny dvě publikace, ve kterých se detailně popisuje předem plánovaná druhá analýza studijního programu časného karcinomu prostaty s použitím přípravku Casodex (bicalutamid).

Stejná data byla v roce 2003 hodnocena Spojeným královstvím, které je referenčním členským státem (reference member state, RMS) pro postup vzájemného uznávání (MRP). Tehdy dospěl RMS k závěru, že přípravek Casodex (bicalutamid) 150 mg by neměl být užíván v léčbě tzv. lokalizovaného karcinomu prostaty. Nicméně byl učiněn závěr, že poměr přínosů a rizik zůstává pro vybrané pacienty s „lokálně pokročilým“ karcinomem prostaty příznivý, pokud je přípravek používán jako okamžitá léčba buď samostatně, nebo ve formě adjuvantní terapie po radikální prostatektomii nebo k radioterapii. Oddíl 5.1 souhrnu údajů o přípravku byl upraven tak, aby obsahoval poznámku, že optimální léčebnou strategií u pacientů s nízkým rizikem progresse onemocnění, zejména v případě adjuvantní terapie po radikální prostatektomii, může být oddálení hormonální terapie, dokud nedojde k výskytu příznaků progresse onemocnění.

Po vlastním přehodnocení těchto údajů provedeném v roce 2004 a v důsledku znepokojení, které z toho vzniklo ohledně poměru přínosů a rizik bicalutamidu 150 mg u lokálně pokročilého karcinomu prostaty, odložil v srpnu 2005 regulační úřad v Belgii jejich rozhodnutí o registraci přípravku Casodex (bicalutamid) 150 mg.

Vzhledem ke znepokojením týkajícím se bezpečnosti a účinnosti bicalutamidu 150 mg má národní příslušný úřad v Belgii za to, že je v zájmu veřejného zdraví provést nové vyhodnocení přínosů a rizik. Z tohoto důvodu Belgie předložila dne 27. července 2006 záležitost ke zvážení výboru CHMP podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění.

V rámci předložení záležitosti k posouzení jsou nadneseny následující čtyři problémy:

- nedostatečné srovnání celkového přínosu přežití s nežádoucími účinky u „lokálně pokročilého karcinomu prostaty“;
- problémy statistického hodnocení multiplicity;
- standard péče o skupinu pacientů užívajících placebo v relevantních studiích;
- počet úmrtí v důsledku selhání srdce.

Na základě uvedených znepokojení byly žadatelům/držitelům rozhodnutí o registraci (MAH) položeny následující otázky, které jsou součástí souhrnného seznamu otázek výboru CHMP, přičemž odpovědi na tyto otázky byly základem pro opětovné vyhodnocení poměru přínosů a rizik výborem CHMP:

- 1/ Jak společnost odůvodní indikaci bicalutamidu 150 mg u lokálně pokročilého karcinomu prostaty, je-li si vědoma absence statisticky významného celkového přežití a důležitých vedlejších účinků?
- 2/ Jak společnost zdůvodní absenci úpravy pro testy multiplicity v analýze výsledků EPC?
- 3/ Jak společnost zdůvodní, že skupina pacientů užívajících placebo neobdržela adekvátní léčbu v souladu se současnými standardy péče, a proč tento fakt není zohledněn v analýze výsledků EPC?

- 4/ Jak společnost vyloučí jakýkoli podíl bicalutamidu 150 mg na zvýšené úmrtnosti v důsledku srdečního selhání ve skupině pacientů zahrnutých do studie EPC a užívajících Casodex?

Předmět procedury prozkoumání zahrnoval všechny neuzavřené žádosti o registraci přípravku a všechny registrované přípravky obsahující bicalutamid 150 mg. Procedura přezkoumání se týkala pouze indikace „lokální karcinom prostaty“ na podkladě výsledků studie EPC, a sice znění SPC v oddílech 4.1 a 5.1.

Ostatní části SPC a jiné indikace pro bicalutamid 150 mg, které jsou schválené v některých členských zemích EU, nejsou předmětem procedury přezkoumání.

Zvážení poměru přínosů a rizik

V době, kdy byl před více než 8 lety zahájen program EPC, bylo účelem dokumentovat přínos časné terapie bicalutamidem ve srovnání s podáním placebo ve formě monoterapie nebo adjuvantní terapie k chirurgickému zákroku nebo radioterapii. Kvůli nedostatku obecného konsensu, pokud jde o standardní léčbu karcinomu prostaty v raném stadiu ztěžuje zkoumání. V případě studie EPC šlo o empirické pojetí, tedy o obecné srovnání přípravku Casodex (bicalutamid) se standardní léčbou uplatňovanou v jednotlivých regionech.

Je potvrzeno, že celkově neexistuje žádný statisticky významný přínos v přežití u lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Studie však byla pozitivní pro primární konečný bod přežití bez progresu, a to jak u obecných, tak u lokálně pokročilých podskupin.

Při původním schválení indikace pro časný karcinom prostaty byly závěry celkového přežití příliš předčasné na to, aby je bylo možné analyzovat. Je však rozumné, aby byl tento cílový bod u stejných podskupin následně analyzován a aby byly sledovány příznivé trendy v celkovém přežití pacientů s lokálně pokročilým onemocněním, kterým byl podáván pouze Casodex (bicalutamid), a pacientů, kteří navíc podstoupili radioterapii.

Pokud jde o výše uvedený problém multiplicity, považuje se za vhodné pohlížet na podskupiny ze statistického hlediska, protože napomohly zúžit indikaci na pacienty s příznivějším poměrem přínosů a rizik pro bicalutamid 150 mg. Nejedná se navíc o arbitrární podskupiny, ale o implicitní podskupiny v navržených indikacích, jež odpovídají způsobu klasifikace, léčby a studia karcinomu prostaty, přičemž výsledky jsou v souladu s očekáváními. Zdá se být zřejmé, že pro dobrou prognózu pacienta, který navíc rovněž podstupuje léčbu s kurativním záměrem, může být přidání bicalutamidu méně přínosné než u ostatních pacientů. Navíc rovněž výhoda přežití pozorovaná u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním podstupujících radioterapii se zdá být v souladu s výhodou, jež byla pozorována v předešlých studiích, přičemž synergický efekt s radioterapií je pravděpodobný. V důsledku zákeřného průběhu onemocnění je obtížné získat celkové údaje o přežití pacientů s časným karcinomem prostaty. Z těchto důvodů výbor CHMP považuje výsledky přežívání bez progresu za důležité a mohou být zvažovány ve své vlastní podstatě. Progrese onemocnění může být spojována s problémy, jako jsou například bolestivé kostní metastázy, komprese míchy, patologické fraktury a močová obstrukce. Výsledky přežití bez progresu (PFS) jsou uvedeny zde:

Přežití bez progresu u lokálně pokročilého onemocnění podle léčebné podskupiny pacientů:

Analyzované skupiny pacientů	Nežádoucí účinky (v %) u pacientů užívajících Casodex	Nežádoucí účinky (v %) u pacientů užívajících placebo	Poměr rizika (95 % interval spolehlivosti)
“Watchful waiting“	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 až 0,73)
Radioterapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 až 0,78)
Radikální prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 až 0,91)

Zejména došlo ke statisticky významnému a klinicky relevantnímu zlepšení v přežití bez progresu u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, kterým byl podáván přípravek Casodex

(bicalutamid), v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni placebem (58 % vs 69 % pacientů s progresí v rámci skupiny pacientů, kteří nepodstoupili adjuvantní chirurgický zákrok nebo radioterapii).

Přínos je u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním obecně funkcí rizika progresu, přičemž se snižuje po chirurgickém zákroku nebo v případech, kde je pravděpodobné, že radioterapie bude mít kurativní účinek.

S ohledem na adekvátnost léčby u skupiny s placebem ve studiích EPC za předpokladu, že na počátku těchto studií neexistovaly žádné obecně odsouhlasené standardy péče pro lokálně pokročilý karcinom prostaty (stav, který zůstává), je empirický plán studií porovnávajících přípravků Casodex (bicalutamid) 150 mg nebo placebo podávané jako adjuvantní „standardní péče“ považován za rozumný. Žádná ze studií EPC nenařídila, aby byla odeprána léčba pacientům ve skupině užívající placebo do doby klinické progresu. Střední hladiny PSA na počátku účinné léčby pro každou podskupinu jsou podle současných pokynů Evropské urologické asociace (EAU) nad mezní hodnotou.

Tyto výsledky by měly být samozřejmě zváženy v porovnání s dobře známými problémy snášenlivosti přípravku Casodex (bicalutamid). Byla zdůrazněna gynekomastie a bolestivost prsou (zejména v prvním roce užívání), které mohou být u mnoha pacientů kontrolovány. U přibližně 5 % pacientů v klinických studiích byl tento problém závažný. Gynekomastie nemusí po skončení terapie spontánně ustoupit, zejména pak po dlouhodobé léčbě. V pokynech EAU je navrženo užívání profylaktického ozáření prsou, užívání tamoxifenu nebo inhibitorů aromatázy k léčení těchto symptomů, ačkoli nemají pro toto užití schválené.

Požadované doplňkové analýzy údajů ze studií EPC potvrzují zvýšené riziko úmrtí uvedené pod kódy srdeční selhání (avšak bez celkového zvýšení rizika v kardiovaskulárním systému) a zvýšené riziko urogenitálních symptomů (včetně gynekomastie a bolesti prsou) zejména v prvním roce užívání, a dále naznačují absenci nežádoucího účinku na tromboembolické příhody v průběhu dalšího sledování (podpořeno modelem událostí, který není v souladu s hormonálními účinky). Nebyl předložen důkaz o celkovém nárůstu úmrtnosti.

S ohledem na úmrtnost z důvodu srdečního selhání předložili držitelé povolení o registraci od posledního hodnocení daného problému omezené množství nových údajů, jmenovitě výsledky z další klinické studie, aktualizovaný přehled literatury a aktualizovaný přehled jejich databáze údajů o bezpečnosti. Uvedené hodnoty jsou relativně nízké, neobjevuje se zde konzistentní přístup k úmrtím způsobeným srdečním selháním z dlouhodobého hlediska a v označení této příčiny úmrtí je sledována určitá nespolehlivost. Nicméně spojení s bicalutamidem nemůže být vyloučeno.

Zatímco model nežádoucích účinků svědčí proti úloze zvýšených hladin estrogenu, je známo, že myokard má androgenové receptory a může být postižen dlouhodobou deprivací androgenů. Nicméně počet obsažených případů je relativně malý a neexistuje žádný jasný časový vztah.

U většiny pacientů se srdečním selháním byly při jejich vstupu do studie zjištěny další komplikující faktory a kauzalita byla zkoušejícími hodnocena pro všechna úmrtí připisovaná srdečnímu selhání jako „nesouvisející“. Pokud jde o úmrtí v důsledku srdečního selhání, je známo, že označení příčiny úmrtí je nespolehlivé a bylo provedeno velmi málo pitev.

V důsledku malého počtu relevantních subjektů nemohly být vytvořeny žádné závěry týkající se přínosu tamoxifenu nebo radioterapie na kardiovaskulární výsledky nebo závěry ohledně toho, zda expozice tamoxifenu měla na účinnost synergický účinek. Není však možné zcela vyloučit tromboembolické příhody jako součást vysvětlení zvýšené kardiovaskulární mortality.

Přetrvává potřeba dalšího zkoumání kardiovaskulární morbidity a mortality. Jako součást schváleného plánu řízení rizik bude provedena nová farmakoepidemiologická studie jakožto závazek k získání lepšího porozumění kardiovaskulárnímu riziku po vydání stanoviska. Cílem studie je odhadnout výskyt srdečního selhání, kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s karcinomem prostaty v porovnání s všeobecnou populací. Studie bude dále zahrnovat podskupiny s karcinomem prostaty, aby začlenila pacienty léčené přípravkem Casodex (bicalutamid) a pacienty léčené analogy LHRH, orchiektomií a jinými hormonálními terapiemi.

Bude rovněž poskytnuta 4. analýza údajů EPC, jakmile bude dostupná.

Na závěr lze říci, že údaje o srdečním selhání vzbuzují nadále obavy a jsou neprůkazné, ale nemění významně poměr přínosů a rizik u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty. Tyto údaje nicméně podporují názor výboru, že by měla být omezena indikace na vybrané pacienty s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresse onemocnění.

Identifikace těchto pacientů může být založena na kritériích, jakými jsou například hladiny PSA, Gleason skóre a stádium onemocnění. Z údajů EPC je obtížné definovat specifitější cílovou populaci a obecný termín „vysoké riziko“ lépe obsáhne široké rozdíly v místní praxi, nevyhnutelné změny ve standardech péče a zohledňuje mnoho proměnných u jednotlivých pacientů, které mohou přispívat k riziku progresse. Pacienti a kliničtí pracovníci musí rozhodnout o nejvhodnější léčbě na individuálním základě, musí zvážit účinnost a toleranční aspekty všech dostupných terapií, všech známých rizikových faktorů pro progresi onemocnění a zohlednit životní styl pacienta. V oddíle 5.1 náležitě pozmeněného souhrnu údajů o přípravku je uvedeno, že pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním „bylo snížení rizika objektivní progresse onemocnění... nejvíce patrné u pacientů s nejvyšším rizikem progresse onemocnění. Z tohoto důvodu mohou kliničtí pracovníci rozhodnout, zda optimální léčebnou strategií u pacientů s nízkým rizikem progresse onemocnění, zejména v případě adjuvantní terapie po radikální prostatektomii, může být oddálení hormonální terapie, dokud nedojde k výskytu příznaků progresse onemocnění.“ Oddíl 5.1 souhrnu údajů o přípravku zahrnuje rovněž shrnutí výsledků účinnosti ze studie karcinomu prostaty v raném stádiu.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz předložení záležitosti k přezkoumání dle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění pro léčivé přípravky obsahující bicalutamid 150 mg;
- výbor usoudil, že bicalutamid 150 mg je účinný při léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty, avšak výbor CMHP usoudil, že terapeutická indikace musí být omezena na léčbu pacientů s vysokým rizikem progresse onemocnění;
- s ohledem na dostupné údaje dospěl výbor CHMP k závěru, že možná souvislost mezi použitím bicalutamidu 150 mg a srdečním selháním nemůže být vyloučena, a proto usoudil, že je třeba dále studovat kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. K řešení tohoto problému bude provedena nova epidemiologická studie, která bude součástí schváleného plánu řízení rizik;
- výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bicalutamid 150 mg ve schválené omezené indikaci je příznivý;

doporučil výbor CHMP ponechat rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky a udělit rozhodnutí o registraci pro všechny žádosti uvedené v příloze I stanoviska v souladu se změnami a doplněními příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku, který je uveden v příloze III ke stanovisku.

PŘÍLOHA III

DODATKY K SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Poznámka: Tato příloha III (Úpravy Souhrnu údajů o přípravku) tvořila přílohu rozhodnutí Komise týkajícího se článku 31 pro léčivé přípravky obsahující bicalutamid 150 mg.
V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komis vydá rozhodnutí, příslušné orgány členských států přílohu III podle potřeby upraví. Příloha III se proto nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

DODATKY, KTERÉ MAJÍ BÝT UMÍSTĚNY DO PŘÍSLUŠNÝCH BODŮ SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ BICALUTAMID 150 MG

4.1 Terapeutické indikace

[.....]

[Smyšlený název] 150mg je indikován buď samostatně nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresse nemoci (viz bod 5.1).

[.....]

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[.....]

CASODEX (bicalutamid) 150 mg byl studován jako přípravek k léčbě pacientů s lokalizovaným (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilým (T3-T4, jakékoliv N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatickým nádorem prostaty v kombinované analýze tří placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií, provedených celkem na 8113 pacientech, kdy byl CASODEX podáván jako okamžitá hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (především ozařování vnějším svazkem). Při další době sledování s mediánem 7,4 roku došlo u 27,4 % resp. 30,7 % pacientů léčených přípravkem CASODEX resp. placebem k objektivní progresi onemocnění.

Snížení rizika objektivní progresse onemocnění bylo pozorováno ve všech skupinách pacientů, nejpatrnější však bylo u pacientů s nejvyšším rizikem progresse onemocnění. Proto se mohou kliničtí lékaři rozhodnout, že optimální léčebná strategie pro pacienta s nízkým rizikem progresse onemocnění, především při adjuvantní léčbě po radikální prostatektomii, může spočívat v odložení hormonální terapie, dokud se neobjeví známky progresse choroby.

Při délce sledování s mediánem 7,4 roku nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití s mortalitou 22,9 % (HR = 0,99; 95 % interval spolehlivosti 0,91 až 1,09). Některé trendy však byly zjevné při výzkumné analýze podskupin.

Data vztahující se k přežití bez progresse a celková data vztahující se k přežití u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním jsou souhrnně uvedena v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1	Přežití bez progresse u lokálně pokročilého onemocnění podle podskupin léčby		
Analyzovaná populace	Příhody (%) u pacientů užívajících CASODEX	Příhody (%) u pacientů užívajících placebo	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Vyčkávání pod dohledem („watchful waiting“)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 až 0,73)
Radioterapie	66/161 (4,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 až 0,78)
Radikální prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 až 0,91)

Tabulka 2 Celková míra přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle podskupin členěných dle léčby

Analyzovaná populace	Úmrtí (%) u pacientů léčených přípravkem CASODEX	Úmrtí (%) u pacientů léčených placebem	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Vyčkávání pod dohledem („watchful waiting“)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 až 1,01)
Radioterapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 až 0,95)
Radikální prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 až 1,39)

U pacientů s lokalizovaným onemocněním, jimž byl podáván pouze přípravek CASODEX, nebyl signifikantní rozdíl v přežití bez progresu onemocnění. U těchto pacientů byl patrný trend k nižší míře přežití ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo (HR = 1,16; 95 % interval spolehlivosti 0,99 až 1,37). Vzhledem k tomu není profil pro používání přípravku CASODEX pro tuto skupinu pacientů považován za příznivý.

[.....]

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Příslušné vnitrostátní úřady (NCA) koordinované referenčním členským státem (RMS) zajistí, že budou držitelem rozhodnutí o registraci splněny následující podmínky:

- Bude provedena nová farmakoepidemiologická studie k lepšímu pochopení kardiovaskulárního rizika. Cílem studie bude odhadnout výskyt srdečního selhání, kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s karcinomem prostaty v porovnání s všeobecnou populací. Dále bude studie zahrnovat podskupiny s karcinomem prostaty, aby obsahovala pacienty léčené bicalutamidem a pacienty léčené analogy LHRH, orchiektomií a jinými hormonálními terapiemi. Výsledky musí být hlášeny RMS a NCA v zemích, kde je bicalutamid 150 mg registrován.
- Výsledek čtvrté analýzy údajů EPC bude poskytnut referenčnímu členskému státu a příslušným vnitrostátním úřadům v zemích, kde je bicalutamid 150 mg registrován.
- Pro všechny MAH, jako doplněk k běžným činnostem v rámci farmakovigilance musí identifikovaná a potenciální rizika vyznačená pro zvýšené monitorování a následné sledování obsahovat:
 - srdeční selhání
 - jaterní selhání
 - intersticiální plicní onemocnění
 - karcinom prsu
 - hlášení těhotenství u partnerů pacientů užívajících bicalutamid.