

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGERE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER
I MEDLEMSSTATERNE**

Markedsføringstilladelsesindehavere

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
AT - Østrig	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
AT - Østrig	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
AT - Østrig	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
AT - Østrig	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
BG - Bulgarien	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
CS - Tjekkiet	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
CS - Tjekkiet	Ingers Industrial Solutions	Bicaluplex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno				
CY - Cypern	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
DA - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
EL - Grækenland	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
EL - Grækenland	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
EL - Grækenland	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
EL - Grækenland	Geneparm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Geneparm	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
ET - Estland	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	AstraZeneca Oy	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
FI - Finland	Luomanportti 3 02200 Espoo Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT-Arzneimittel	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
FI - Finland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
FR - Frankrig	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
HU - Ungarn	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
HU - Ungarn	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
IS - Island	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
IT - Italien	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
LT - Lithaun	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
LU - Luxemborg	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
LV - Letland	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
NO - Norge	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
RO-Romænien	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse
SK – Slovakiet	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA	Casodex	150 mg	filmovertukne tabletter	oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
SL - Slovenien	United Kingdom AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
SV - Sverige	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
UK - Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse
UK - Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	filmovertrukne tabletter	oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF DET AF EMEA FORELAGTE PRODUKTRESUMÉ

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE BICALUTAMID, 150 mg (se bilag I)

Baggrund

Bicalutamid er et peroralt antiandrogen, der anvendes til behandling af prostatacancer. Bicalutamid, 150 mg, markedsføres i EU efter nationale ansøgninger og ansøgninger i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. De godkendte indikationer er lokalt avanceret prostatacancer som umiddelbar behandling enten alene eller i kombination med anden behandling eller som adjuverende behandling til radikal prostatektomi eller strålebehandling. Ved lokalt avanceret prostatacancer forstås større tumorer eller tumorer med spredning til lymfeknuder, men uden spredning til andre organer.

I 2004 udkom to publikationer, der beskrev en på forhånd planlagt reanalyse af det kliniske udviklingsprogram for prostatacancer i tidligt stadium (Early Prostate Cancer (EPC)) for Casodex (bicalutamid).

Disse oplysninger blev gennemgået af Det Forenede Kongerige, der var referencemedlemsstat (RMS) for den gensidige anerkendelsesprocedure i 2003. RMS konkluderede dengang, at Casodex (bicalutamid) 150 mg ikke burde anvendes til behandling af "lokaliseret" prostatacancer, men at risk/benefit-forholdet stadig var positivt for udvalgte patienter med "lokalt avanceret" prostatacancer, som umiddelbar behandling enten alene eller som adjuverende behandling til radikal prostatektomi eller strålebehandling. Pkt. 5.1 i produktresuméet blev ændret med en bemærkning om, den optimale behandlingsstrategi for patienter med lav risiko for progression af sygdommen, navnlig i forbindelse med adjuverende behandling efter radikal prostatektomi, kan være at udskyde hormonbehandlingen, indtil der opstår tegn på progression af sygdommen.

Efter egen gennemgang af disse oplysninger i 2004 og som følge af de resulterende betænkeligheder ved risk/benefit-forholdet for bicalutamid 150 mg ved lokalt avanceret prostatacancer suspendede de belgiske tilsynsmyndigheder i august 2005 den nationale markedsføringstilladelse for Casodex (bicalutamid), 150 mg.

På baggrund af betænkelighederne vedrørende sikkerheden og virkningen af bicalutamid, 150 mg, fandt de belgiske kompetente myndigheder, at det ville være i folkesundhedens interesse at revurdere risk/benefit-forholdet. Belgien indbragte derfor den 27. juli 2006 sagen for CHMP til vurdering i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer.

I indbringelsen blev der rejst følgende fire punkter:

- den manglende fordel i total overlevelse, sammenholdt med bivirkningerne, ved "lokal avanceret prostatacancer"
- statistiske betænkeligheder vedrørende multiplicitet
- behandlingsstandarden for placebogruppen i de pågældende undersøgelser
- antallet af dødsfald som følge af hjertesvigt.

På grundlag af de rejste betænkeligheder blev der til ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelsestiladelserne stillet følgende spørgsmål, som indgik i den række spørgsmål fra CHMP, hvis besvarelse var grundlag for CHMP's revurdering af risk/benefit-forholdet:

- 1/ Hvormed begrundes firmaets indikationen for bicalutamid, 150 mg, til lokalt avanceret prostatacancer på baggrund af den manglende statistisk signifikante fordel i total overlevelse og de betydelige bivirkninger?
- 2/ Hvormed begrundes firmaets manglende korrektion for test for multiplicitet i analysen af resultaterne for EPC?
- 3/ Hvormed begrundes firmaets, at placeboarmen ikke fik fornøden behandling svarende til den nuværende behandlingsstandard, og hvorfor blev dette ikke taget i betragtning ved analyse af resultaterne ved EPC?
- 4/ Hvordan udelukker firmaet, at bicalutamid, 150 mg, var medvirkende til den øgede mortalitet som følge af hjertesvigt i Casodex-armen i den kliniske undersøgelse af EPC?

Sagen inkluderede samtlige påbegyndte ansøgninger om markedsføringstilladelse og eksisterende markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende 150 mg bicalutamid. Yderligere omfattede sagen kun indikationen lokalt avanceret prostata cancer baseret på EPC's kliniske udviklingsprogram og den direkte relaterede tekst i pkt. 4.1 og 5.1 i produktresuméet. Sagen omfattede hverken øvrige dele af produktresuméet eller øvrige godkendte indikationer for bicalutamid 150 mg.

Risk/benefit-overvejelser

Da EPC-programmet blev indledt for mere end otte år siden, var målet at dokumentere fordelene af tidlig behandling med bicalutamid i forhold til placebo, anvendt som monoterapi eller adjuverende terapi til operation eller strålebehandling. Manglen på bred konsensus om behandlingsstandarden ved tidlig prostatacancer gør det vanskeligt at foretage undersøgelser heraf. EPC-undersøgelsen var empirisk opbygget, dvs. at den generelt sammenlignede Casodex (bicalutamid) med behandlingsstandarden i hver af de pågældende regioner.

Det erkendes, at der totalt ikke er nogen fordel i form af statistisk signifikant længere overlevelse ved lokalt avanceret prostatacancer. Undersøgelsen var imidlertid positiv for endepunktet primær progressionsfri overlevelse, både samlet og i hver delgruppe af lokalt avanceret sygdom.

Ved den oprindelige godkendelse af indikationen prostatacancer i tidligt stadium var data vedrørende total overlevelse for præliminære til at kunne analyseres, men det giver mening efterfølgende at analysere dette endepunkt i de samme undergrupper. Der ses herved ses en gunstig tendens i total overlevelse ved lokalt avanceret sygdom, både når Casodex (bicalutamid) anvendes alene og i tilslutning til strålebehandling.

Hvad angår det rejste spørgsmål om multiplicitet, anses det for hensigtsmæssigt at analysere undergrupperne statistisk, da dette har medvirket til at indsnævre indikationen til patienter med et gunstigere risk/benefit-forhold for bicalutamid 150 mg. De pågældende undergrupper er ikke arbitrære, men fremgår implicit af den ansøgte indikation og svarer til den måde, prostatacancer klassificeres, behandles og undersøges på, og resultaterne svarer til, hvad man kunne forvente. Umiddelbart forekommer det indlysende, at patienter, der desuden har fået behandling med kurativt sigte, ved tillægsbehandling med bicalutamid ikke opnår så stor en forbedring af prognosen som andre patienter. Den øgede overlevelse hos patienter, der får strålebehandling mod lokalt avanceret sygdom, synes også at svare til resultaterne af tidligere undersøgelser, og en synergistisk virkning med strålebehandling er ret plausibel. Sygdommens snigende forløb gør det vanskeligt at skaffe data for total overlevelse af patienter med prostatacancer i tidligt stadium. Af disse grunde finder CHMP, at resultaterne for progressionsfri overlevelse er vigtige og kan tages i betragtning ud fra de foreliggende oplysninger. Progression af sygdommen kan være forbundet med problemer som smertefulde knoglemetastaser, rygmærskompression, patologisk frakturer og urinvejsobstruktion. Resultaterne for progressionsfri overlevelse er gengivet nedenfor:

Progressionsfri overlevelse ved lokal avanceret sygdom, fordelt på behandlingsundergrupper

<i>Analysepopulation</i>	<i>Hændelser (%) hos Casodex-patienter</i>	<i>Hændelser (%) hos placebopatienter</i>	<i>Hazard ratio (95 % SI)</i>
<i>Watchful waiting</i>	<i>193/335 (57,6)</i>	<i>222/322 (68,9)</i>	<i>0,60 (0,49 til 0,73)</i>
<i>Strålebehandling</i>	<i>66/161 (41,0)</i>	<i>86/144 (59,7)</i>	<i>0,56 (0,40 til 0,78)</i>
<i>Radikal prostatektomi</i>	<i>179/870 (20,6)</i>	<i>213/849 (25,1)</i>	<i>0,75 (0,61 til 0,91)</i>

Navnlig er der en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld længere progressionsfri overlevelse hos de patienter med lokalt avanceret prostatacancer, der fik Casodex (bicalutamid) end hos dem, der fik placebo (hhv. 58 % og 69 % progression hos patienter, der ikke desuden blev opereret eller fik strålebehandling).

Sædvanligvis afhænger fordelene ved en behandling af risikoudviklingen. Hos patienter med lokalt avanceret sygdom er fordelene mindre efter operation og når strålebehandlingen kan forventes at være kurativ.

Hvad angår tilstrækkeligheden af behandlingen i placebogruppen i EPC-undersøgelserne fandtes der ved påbegyndelse af undersøgelserne ingen bredt anerkendt standardbehandling ved lokalt avanceret prostatacancer (hvilket stadig ikke er tilfældet). Det empiriske design af de undersøgelser, hvor Casodex (bicalutamid), 150 mg, blev sammenlignet med placebo som adjuverende behandling til "standardbehandling", må derfor anses for at være rimeligt. Ingen af EPC-undersøgelserne forlangte, at placebogruppen skulle forholdes behandling indtil klinisk progression af sygdommen. Ved påbegyndelse af aktiv behandling er medianværdien af PSA-niveauet i hver undergruppe over tærskelværdierne i de nuværende retningslinjer fra European Association of Urology (EAU).

Disse resultater må selvfølgelig afvejes mod de velkendte tolerabilitetsproblemer med Casodex (bicalutamid). Gynækomasti og smerter i brysterne er blevet fremhævet (navnlig i det første behandlingsår) og kan behandles hos mange patienter. I de kliniske undersøgelser forekom denne bivirkning i svær grad hos omkring 5 % af patienterne. Gynækomasti svinder ikke spontant efter ophør af behandlingen, navnlig ikke efter langvarig behandling. I retningslinjerne fra EAU foreslås symptomerne behandlet med profylaktisk strålebehandling af brysterne, tamoxifen eller aromatasehæmmere, skønt disse midler ikke er godkendt til denne anvendelse.

De anmodede supplerende analyser af data fra EPC-undersøgelserne bekræfter, at der er øget risiko for dødsfald registreret som hjertesvigt (dog uden forhøjet total kardiovaskulær risiko) og øget risiko for urogenitale symptomer (herunder gynækomasti og smerter i brysterne), hovedsagelig i det første behandlingsår. Desuden tyder de på, at der ikke er nogen ugunstig indflydelse på tromboemboliske hændelser i opfølgingsperioden (hvilket underbygges af, at bivirkningsmønsteret ikke er konsistent med hormonale virkninger). Der var ingen tegn på en total overdødelighed.

Vedrørende dødeligheden ved hjertesvigt har indehaverne af markedsføringstilladelsen siden den sidste gennemgang af spørgsmålet forelagt en begrænset mængde nye oplysninger: Resultaterne af endnu en klinisk undersøgelse, en ajourført litteraturgennemgang og en ajourført gennemgang af sikkerhedsdatabasen. De forelagte tal er forholdsvis små, der er intet sammenhængende langsigtet mønster i dødsfaldene af hjertesvigt, og valget heraf som dødsårsag er forbundet med nogen usikkerhed. En sammenhæng med bicalutamid kan imidlertid ikke udelukkes.

Skønt bivirkningsmønsteret taler imod, at det forhøjede østrogenniveau spiller en rolle, vides det, at myokardiet har androgenreceptorer og kan tænkes at blive påvirket ved længerevarende androgen deprivation. Det omhandlede antal tilfælde er imidlertid ret lille, og der er ingen klar tidsmæssig sammenhæng.

For størstedelen af patienterne med hjertesvigt var der konfunderende faktorer ved patientens indtræden i undersøgelsen, og for samtlige dødsfald tilskrevet hjertesvigt var investigatorernes kausalitetsvurdering "uden sammenhæng". For dødsfald som følge af hjertesvigt vides bestemmelsen af dødsårsagen at være upålidelig, og der blev kun udført meget få obduktioner.

Som følge af det ringe antal relevante patienter kunne der ikke drages konklusioner om bidraget fra tamoxifen eller strålebehandling til de kardiovaskulære udfald eller om, hvorvidt eksponering for tamoxifen havde synergistisk gavnlige virkning. Tromboemboliske hændelser kan dog ikke helt "udelukkes" som medvirkende til den øgede kardiovaskulære mortalitet.

Der er fortsat behov for yderligere undersøgelse af den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet. Der skal udføres en ny farmakopidemiologisk undersøgelse som led i en godkendt risikostyringsplan med forpligtelse til at skaffe bedre indsigt i den kardiovaskulære risiko, efter at udtalelsen er afgivet. Undersøgelsens formål bliver at vurdere incidensen af hjertesvigt samt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med prostatacancer i forhold til den almindelige befolkning. Cancer-undergrupperne i undersøgelsen skal bestå af de patienter, der er i behandling med Casodex (bicalutamid) og dem, hvis behandling består i GnRH-analoger, orkiektomi eller anden hormonbehandling.

Den fjerde analyse af EPC-data vil ligeledes blive fremlagt, når den foreligger.

Som konklusion giver data vedrørende hjertesvigt fortsat anledning til betænkelighed og de er inkonklusive, uden at de dog væsentligt ændrer risk/benefit-forholdet ved lokalt avanceret prostatacancer. Disse data støtter

imidlertid udvalgets standpunkt, dvs. at indikationen bør indskrænkes til udvalgte patienter med lokalt avanceret prostatacancer og høj risiko for progression af sygdommen.

Udvælgelsen af sådanne patienter kan tænkes baseret på kriterier som PSA-niveau, Gleason-score og sygdomsstadium. Ud fra EPC-dataene er det vanskeligt at afgrænse en mere specifik målpopulation. Det generelle udtryk "høj risiko" rummer bedre de store forskelle i lokal praksis og de uundgåelige ændringer i standardbehandlingen, foruden at det for den enkelte patient tager hensyn til de mange variable, der kan bidrage til risikoen for progression. Patienter og klinikere bør i hvert enkelt tilfælde vælge den mest hensigtsmæssige behandling ved at drøfte virkning og tolerabilitet af alle tilgængelige behandlingsmuligheder og alle foreliggende risikofaktorer for progression af sygdommen, idet patientens livsstil tages i betragtning. Produktresuméet er ændret i overensstemmelse hermed, og det bemærkes i produktresuméet under pkt. 5.1, at for patienter med lokalt avanceret sygdom "var der en signifikant fordel for de patienter, som havde lokalt avanceret cancer prostatae. Klinikere kan derfor skønne, at den optimale behandlingsstrategi for patienter med lav risiko for progression af sygdommen, navnlig i forbindelse med adjuverende behandling efter radikal prostatektomi, kan være at udskyde hormonbehandlingen, indtil der opstår tegn på progression af sygdommen." Afsnit 5.1 i produktresuméet indeholder også et sammendrag af effektresultaterne fra EPC-undersøgelsen.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende bicalutamid, 150 mg.
- Udvalget fandt, at bicalutamid, 150 mg, er effektivt til behandling af lokal avanceret prostatacancer, men at indikationen bør indskrænkes til patienter med høj risiko for progression af sygdommen.
- Udvalget konkluderede på grundlag af de foreliggende oplysninger, at en sammenhæng mellem brugen af bicalutamid, 150 mg, og hjertesvigt ikke kan udelukkes, og derfor fandt det fortsat nødvendigt med nærmere undersøgelse af den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet. Med henblik på denne betænkelighed skal der udføres en ny epidemiologisk undersøgelse som led i en godkendt risikostyringsplan.
- Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende bicalutamid, 150 mg, til den godkendte indskrænkede indikation er gunstigt -

anbefalede CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelse for alle de produkter og udstedelse af markedsføringstilladelse for alle de ansøgninger, der er refereret til i bilag I til udtalelsen. De skal være i overensstemmelse med ændringerne af de pågældende afsnit af produktresuméet, som fremgår af bilag III til udtalelsen.

BILAG III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUMÉET

Bemærk: Dette bilag III (ændringer til produktresuméet) er identisk med det, der blev vedlagt Kommissionens afgørelse om den i henhold til artikel 31 indbragte sag vedrørende lægemidler indeholdende bicalutamid 150 mg.

Teksten havde gyldighed på daværende tidspunkt.

Efter Kommissionens afgørelse skal medlemsstaternes kompetente myndigheder ajourføre bilag III i overensstemmelse hermed.

Bilag III repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

ÆNDRINGER SOM SKAL INKLUDERES I DE RELEVANTE AFSNIT AF PRODUKTRESUMEET FOR PRODUKTER SOM INDEHOLDER 150 MG BICALUTAMID

4.1 Terapeutiske indikationer

[Lægemiddelnavn] 150 mg er indiceret til behandling af lokalt avanceret prostatacancer med høj risiko for sygdomsprogression, enten som umiddelbar behandling alene eller som adjuverende behandling ved radikal prostatektomi eller ved strålebehandling (se afsnit 5.1).

[.....]

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

[.....]

Casodex (bicalutamid) 150 mg blev undersøgt til behandling af patienter med lokaliseret (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avanceret (T3-T4, N0, NX, N+, M0; T1-T2, N+, M0) ikke-metasteret prostatacancer i en kombineret analyse af 3 placebokontrollerede studier med i alt 8113 patienter. Casodex blev givet som umiddelbar hormonterapi eller som adjuvans til radikal prostatektomi eller strålebehandling (hovedsagelig ekstern stråling). Ved 7,4-årsmedianen observeredes der objektiv sygdomsprogression hos 27,4% og 30,7% af patienterne, der fik behandling med henholdsvis Casodex og placebo.

Hos størstedelen af patientgrupperne sås der en reduktion i risikoen for sygdomsprogression. Reduktionen var tydeligst hos patientgrupper med højst risiko for sygdomsprogression. Den behandlende læge må derfor tage stilling til, om den optimale behandlingsstrategi, for patienter med lav risiko for progression, er at udskyde hormonal behandling, indtil der er tegn på sygdomsprogression, specielt i forhold til efterfølgende radikal prostatektomi.

Ved 7,4-årsmedianen var der ingen forskel i overlevelse, dødeligheden var 22,9 % (HR = 0,99 CI 0,91 til 1,09). I nogle eksplorative delanalyser var der dog nogle tendenser.

Data for progressionsfri overlevelse og total overlevelse hos patienter med lokalt avanceret sygdom er opsummeret i de følgende tabeller:

Tabel 1 Progressionsfri overlevelse i lokalt avanceret sygdom opdelt efter terapigruppe.

<i>Analysepopulation</i>	<i>Hændelser (%) hos Casodex-patienter</i>	<i>Hændelser (%) hos placebo-patienter</i>	<i>Hazard ratio (95% CI)</i>
<i>Watchful waiting</i>	<i>193/335 (57.6)</i>	<i>222/322 (68.9)</i>	<i>0.60 (0.49 til 0.73)</i>
<i>Strålebehandling</i>	<i>66/161 (41.0)</i>	<i>86/144 (59.7)</i>	<i>0.56 (0.40 til 0.78)</i>
<i>Radikal prostatektomi</i>	<i>179/870 (20.6)</i>	<i>213/849 (25.1)</i>	<i>0.75 (0.61 til 0.91)</i>

Tabel 2 Total overlevelse i lokalt avanceret sygdom opdelt efter terapigruppe.

<i>Analysepopulation</i>	<i>Døde (%) Casodex-patienter</i>	<i>Døde (%) placebo-patienter</i>	<i>Hazard ratio (95% CI)</i>
<i>Watchful waiting</i>	<i>164/335 (49.0)</i>	<i>183/322 (56.8)</i>	<i>0.81 (0.66 til 1.01)</i>
<i>Strålebehandling</i>	<i>49/161 (30.4)</i>	<i>61/144 (42.4)</i>	<i>0.65 (0.44 til 0.95)</i>
<i>Radikal prostatektomi</i>	<i>137/870 (15.7)</i>	<i>122/849 (14.4)</i>	<i>1.09 (0.85 til 1.39)</i>

Hos de patienter med lokaliseret prostatacancer, som modtog Casodex alene, var der ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse. Hos disse patienter var der også en tendens til formindsket overlevelse i

forhold til de patienter, der fik placebo (HR = 1,16; 95% CI 0,99 til 1,37). Af den årsag er det ikke favorabelt at anvende Casodex til patienter med lokaliseret prostatacancer.

[.....]

BILAG IV

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder sikrer med referencemedlemsstaten som koordinerende instans, at indehaverne af markedsføringstilladelserne opfylder følgende betingelser:

- Der gennemføres en ny farmakopidemiologisk undersøgelse med henblik på at skaffe bedre indsigt i den kardiovaskulære risiko. Undersøgelsens formål bliver at vurdere incidensen af hjertesvigt samt den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet hos patienter med prostatacancer i forhold til den almindelige befolkning. Undersøgelsen skal desuden omfatte prostatacancer-undergrupper bestående af patienter, der behandles med bicalutamid, med GnRH-analoger, med orkiektomi eller med anden hormonbehandling. Resultaterne skal indberettes til referencemedlemsstaten og til de nationale kompetente myndigheder i de stater, hvor bicalutamid, 150 mg, er godkendt.
- Resultaterne af den fjerde analyse af EPC-data indberettes til referencemedlemsstaten og til de nationale kompetente myndigheder i de stater, hvor bicalutamid, 150 mg, er godkendt.
- Alle indehavere af markedsføringstilladelser skal ud over den rutinemæssige lægemiddelovervågning foretage forstærket overvågning og opfølgning af følgende konstaterede og potentielle risici:

Hjertesvigt

Leversvigt

Interstitiel lungesygdom

Brystkræft

Indberetninger vedrørende graviditet hos partnere til patienter, der får bicalutamid