

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, PAREIŠKĖJŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Registravimo liudijimų turėtojai

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugulvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
AT- Austrija	Astra Zeneca Osterreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
AT- Austrija	Genericon Pharma Ges.m.b.H. HafherstraBe211 8054 Giaz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
AT - Austrija	Genericon Pharma Ges.m.b.H. HamerstraBe 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
AT - Austrija	Ratiopharm Arzneiraittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
BE - Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
BG - Bulgarija	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
CS – Čekijos Respublika	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
CS – Čekijos Respublika	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
CY - Kipras	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugulvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
DA - Danija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
EL - Graikija	Astrazeneca SA 4 Tlieotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
EL - Graikija	Dermos Μεπε –pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną.
EL - Graikija	AlviaSA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
EL - Graikija	GenepharmSA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
ET - Estija	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079111m Germany	Lukasenomid	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
FI - Suomija	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg 150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Altemova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Altemova	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Peseri Trading Limited El Greco House	Biclad	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
FI - Suomija	20 Queen Frederiks Street, Office 301066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inataraide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FI - Suomija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
FR – Prancūzija	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
HU - Vengrija	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest,	Bilutamid	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
HU - Vengrija	Ráskay Lea u. 44. Hungary AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
IC - Islandija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
IT - Italija	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
LT - Lietuva	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA Jungtinė Karalystė	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
LU - Liuksemburgas	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
LV - Latvija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
NO - Norvegija	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
PL - Lenkija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	United Kingdom				
PT - Portugalija	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
PT - Portugalija	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
PT - Portugalija	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
PT - Portugalija	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
RO - Rumunija	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
SK – Slovakija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
SL - Slovėnija	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
SV - Švedija	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
UK – Jungtinė Karalystė	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
UK – Jungtinė Karalystė	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA 150 MG BIKALUTAMIDO, MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (žr. I priedą)

Pagrindinė informacija

Bikalutamidas yra geriamasis antiandrogenas, vartojamas prostatos vėžiui gydyti. Bikalutamidui 150 mg rinkodaros teisė Europos Sąjungoje suteikta pagal nacionalines ir savitarpio pripažinimo procedūras. Viena iš patvirtintų indikacijų yra pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu, gydymas, skiriant vaistą vieną, kaip skubaus gydymo preparatą, arba kaip priedą, kai atliekama radikali prostatektomija arba taikoma spindulinė terapija. Lokaliai išplitusiam prostatos vėžiui būdingi didesni augliai arba augliai, išplitę į limfmazgius, tačiau neišplitę į kitus organus.

2004 m. paskelbti du straipsniai, kuriuose smulkiai išdėstyta ankstyvosios stadijos prostatos vėžio (angl. *Early Prostate Cancer*) gydymo Casodex (bikalutamido) tyrimų programos antroji analizė, kuri buvo iš anksto suplanuota.

2003 m. tuos pačius analizės duomenis įvertino Jungtinė Karalystė – savitarpio pripažinimo procedūros (APP) referencinė valstybė narė (RVN). Tuo metu RVN nusprendė, kad Casodex (bikalutamido) 150 mg negalima skirti lokaliai prostatos vėžiui gydyti, tačiau pažymėjo, kad naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jį skiriant, kaip skubaus gydymo preparatą, arba kaip priedą, atrinktiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu, kai atliekama radikali prostatektomija arba taikoma spindulinė terapija. Preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyrius buvo iš dalies pakeistas pažymint, kad pacientams, kuriems ligos progresavimo pavojus yra mažas, ypač kai vaistas skiriamas kaip priedas po radikali prostatektomijos, gydymą hormonais būtų geriausia atidėti iki ligos progresavimo požymių pasireiškimo.

Atsižvelgdama į tai, kad 2004 m. peržiūrėjus šiuos duomenis kilo abejonių dėl bikalutamido 150 mg naudos ir rizikos santykio, kai jis skiriamas lokaliai išplitusiam prostatos vėžiui gydyti, Belgijos vaistų kontrolės institucija 2005 m. rugpjūčio mėn. sustabdė Casodex (bikalutamido) 150 mg rinkodaros teisės galiojimą Belgijoje.

Atsižvelgdama į nerimą keliantį bikalutamido 150 mg saugumą ir veiksmingumą, Belgijos nacionalinė kompetentinga institucija nusprendė, kad visuomenės sveikatos tikslais reikia iš naujo įvertinti vaisto naudą ir riziką. Vadovaudamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, Belgija 2006 m. liepos 27 d. kreipėsi į CHMP prašydama išnagrinėti šiuos klausimus.

Ji pateikė 4 klausimus, susijusius su ankstyvosios prostatos vėžio diagnostikos programos analize, t. y. dėl:

- nepakankamos bendros išgyvenamumo naudos palyginti su nepageidaujamais reiškiniais, gydant „lokaliai išplitusį prostatos vėžį“;
- statistinių abejonių dėl kiekio;
- standartinės placebo vartojančių pacientų priežiūros atitinkamų tyrimų metu;
- mirties dėl širdies nepakankamumo atvejų skaičiaus.

Atsižvelgdamas į šiuos klausimus, CHMP pareiškėjams ir rinkodaros teisės turėtojams pateikė klausimus, kurie yra CHMP suvestinio klausimyno dalis. Dar kartą vertinant naudos ir rizikos santykį remtasi atsakymais šiuos klausimus:

- 1/ Kuo bendrovė pagrindžia bikalutamido 150 mg indikaciją lokaliai išplitusiam prostatos vėžiui gydyti, jeigu yra žinoma, kad statistiškai reikšmingo bendrojo išgyvenamumo palyginimo su šalutinio poveikio žala, nėra?
- 2/ Kuo bendrovė pateisina išplitimo testų koregavimo trūkumą ankstyvosios stadijos prostatos vėžio rezultatų analizėje?
- 3/ Kuo bendrovė pateisina faktą, kad placebo grupės pacientams nebuvo taikomas tinkamas gydymas pagal esamus sveikatos priežiūros standartus ir kodėl į tai nebuvo atsižvelgta ankstyvosios stadijos prostatos vėžio rezultatų analizėje?

4/ Kaip bendrovė gali įrodyti, kad 150 mg bicalutamido neturėjo įtakos padidėjusiam mirštamumui nuo širdies funkcijų sutrikimo Casodex grupėje ankstyvosios stadijos prostatos vėžio tyrimo metu?

Ši arbitražo procedūra apėmė visas nagrinėjamas paraiškas suteikti rinkodaros teisę bei visiems registruotiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra 150 mg bicalutamido. Remiantis ankstyvojo prostatos vėžio tyrimų programa, buvo nagrinėjama tik lokaliai progresavusio prostatos vėžio indikacija, pakeistas preparato charakteristikų santraukos 4.1 ir 5.1 skyrių tekstas.

Kiti bicalutamido 150 mg preparato charakteristikų santraukos aspektai ir kai kuriose ES valstybėse narėse patvirtintos kitos indikacijos šio arbitražo metu nenagrinėti.

Naudos ir rizikos vertinimas

Apskritai prostatos vėžį ir ankstyvosios stadijos prostatos vėžį tirti yra sunku, kadangi bėgant laikui klinikinė praktika, paremta įrodymais arba ne, kito. Bendro sutarimo dėl standartinio ankstyvosios stadijos prostatos vėžio gydymo trūkumas apsunkina šio vaisto tyrimus. Ankstyvosios stadijos prostatos vėžio tyrimai buvo empirinio pobūdžio, t. y. juose preparatas Casodex (bicalutamidas) buvo lyginamas su standartiniu kiekvienos vėžio apimtos vietos gydymu.

Pripažinta, kad iš esmės statistiškai reikšmingo išgyvenamumo rodiklio, sergant lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu, nustatyti nepavyko. Tačiau išgyvenamumo be ligos progresavimo pirminio rodiklio rezultatai tyrime buvo teigiami ir bendrajame, ir lokaliai išplitusio vėžio pogrupiuose.

Pirminio ankstyvosios prostatos vėžio stadijos gydymo indikacijos patvirtinimo metu bendrų išgyvenamumo duomenų visavertei analizei nepakako, tačiau šį rodiklį būtų prasminga, remiantis tų pačių pogrupių rezultatais, išanalizuoti vėliau, juolab kad yra palankių bendrojo išgyvenamumo rodiklio tendencijų lokaliai išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams, vartojantiems Casodex (bicalutamidą) vieną arba kartu su spinduline terapija.

Dėl iškelto su išplitimu susijusio klausimo nuspręsta, kad būtų pravartu išnagrinėti pogrupių rezultatus statistiniu požiūriu, nes tai padėjo susiaurinti indikaciją pacientams, kuriems bicalutamido 150 mg naudos ir rizikos santykis buvo palankesnis. Tai irgi nėra sutartiniai pogrupiai, tačiau jie tinka nagrinėti siūlomą indikaciją, atitinka prostatos vėžio klasifikacijos, kontrolės ir tyrimo būdus, o gauti rezultatai atitinka tuos, kurių galima būtų tikėtis. Galima numanyti, kad jau gydomiems pacientams, kurių prognozės geros, papildomai skyrus bicalutamido, nauda gali būti mažesnė nei kitiems pacientams. Be to, lokaliai išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems spinduline terapija, nustatytas išgyvenamumo rodiklis yra toks pat, kaip ankstesniuose tyrimuose, tad bicalutamido ir spindulinio gydymo sinerginis poveikis patikimas. Dėl aiškių požymių neturinčios ligos pradžios, ankstyvosios stadijos prostatos vėžiu sergančių pacientų bendruosius išgyvenamumo duomenis gauti sunku. Dėl šios priežasties CHMP nusprendė, kad išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys yra svarbūs ir gali būti naudojami kaip rodiklis. Ligos progresavimą galima susieti su tam tikromis problemomis, pvz., skausmingomis metastazėmis kauluose, stuburo smegenų kompresija, patologiniais kaulų lūžiais ir šlapimtakių obstrukcija. Išgyvenamumo trukmės be ligos progresavimo rezultatai pateikiami toliau:

Išgyvenamumas be ligos progresavimo sergant lokaliai išplitusiu vėžiu pagal gydymo pogrupius

Pacientų analizė	Reiškiniai (proc.) Casodex vartojantiems pacientams	Reiškiniai (proc.) placebo vartojantiems pacientams	Rizikos koeficientas (95 proc. CI)
<i>Laukimas stebint</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
<i>Spindulinė terapija</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
<i>Radikali prostatektomija</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

Čia nustatytas ypač statistiškai žymus ir kliniškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultato pagerėjimas lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu sergantiems pacientams, vartojusiems Casodex (bikalutamidą), palyginti su placebo (liga progresavo atitinkamai 58 proc. ir 69 proc. pacientų, kurie nebuvo papildomai operuojami arba gydomi spinduliniu būdu).

Nauda iš esmės priklauso nuo progresavimo rizikos lokaliai išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams; atlikus operaciją arba jeigu gydymas spinduliniu būdu atrodo sėkmingas, gydymo vaistu nauda yra mažesnė.

Kalbant apie placebo grupei taikyto gydymo tinkamumą ankstyvosios stadijos prostatos vėžio tyrimo metu, reikia atsižvelgti į tai, kad tyrimo pradžioje dar nebuvo plačiai patvirtintų lokaliai išplitusio prostatos vėžio gydymo standartų (tam tikrais atžvilgiais taip yra ir dabar), tad tyrimų, kuriuose buvo lyginamas Casodex (bikalutamido) 150 mg poveikis su placebo, kai vaistai skiriami kaip standartinio gydymo priedas, empirinę struktūrą galima laikyti priimtina. Ankstyvosios stadijos prostatos vėžio klinikiniuose tyrimuose nebuvo nuostatos, kad ligai progresuojant, gydymas placebo grupės pacientams turi būti stabdomas. PSA kiekio mediana nuo aktyviosios terapijos pradžios kiekviename pogrupyje yra aukštesnė, negu Europos urologų asociacijos (angl. *European Association of Urology – EUA*) gairėse pateiktos dabartinės normos.

Žinoma, šiuos rezultatus reikėtų palyginti su žinomu geru Casodex (bikalutamido) toleravimu. Išskirtinai paminėtus ginekomastijos ir krūtų skausmo atvejus (dažniausiai pasireiškusius pirmaisiais vartojimo metais) daugeliui pacientų galima kontroliuoti. Klinikinių tyrimų metu šie reiškiniai buvo sunkūs maždaug 5 proc. pacientų. Nutraukus šio vaisto vartojimą, ginekomastija gali savaime nepraeiti, ypač jei vaistas buvo vartojamas ilgiau. Europos urologų asociacijos gairėse siūloma šiems simptomams kontroliuoti profilaktiškai taikyti krūtų švitinimą ir tamoksifeno arba aromatazės inhibitorių terapiją, tačiau šios priemonės nepatvirtintos taip naudoti.

Užsakyta papildoma ankstyvosios stadijos prostatos vėžio klinikinių tyrimų duomenų analizė patvirtino, kad padidėja mirčių nuo širdies funkcijos sutrikimo pirmaisiais gydymo metais pavojus (tačiau bendrasis širdies ir kraujagyslių sistemai keliamas pavojus nėra didesnis), taip pat ypač pirmaisiais gydymo metais padidėja urogenitalinių simptomų pavojus (taip pat ginekomastijos ir krūtų skausmo atvejų). Analizė dar parodė, kad tromboembolijos dažniui tolesnio stebėjimo metu neigiamo poveikio nėra (tai patvirtina hormoniniam poveikiui nebūdingas atvejų pobūdis). Bendrojo mirštamumo padidėjimo nenustatyta.

Kalbant apie mirštamumą nuo širdies nepakankamumo, po paskutinio šio klausimo nagrinėjimo rinkodaros teisės turėtojas pateikė nedaug naujų duomenų – kito klinikinio tyrimo rezultatus, atnaujintą mokslinės literatūros apžvalgą ir atnaujintą saugumo duomenų banko apžvalgą. Nagrinėjami palyginti maži skaičiai, nėra nuoseklios mirčių nuo širdies nepakankamumo per ilgesnį laiką analizės ir šios priežasties pateikimas kaip mirties priežastis kartais kelia abejonių. Tačiau sąsajos su bikalutamidu atmesti negalima.

Nors šalutinio poveikio dėl jo pobūdžio negalima priskirti padidėjusiam estrogenų kiekiui, yra žinoma, kad miokarde yra androgenų receptorių ir jį gali veikti ilgalaikis androgenų trūkumas. Tačiau nagrinėjama palyginti mažai atvejų ir nėra aiškaus santykio su laiku.

Daugumai širdies nepakankamumu sergančių pacientų įtraukimo į tyrimą metu nustatyta mišrių veiksnių, o tyrėjų pateiktas visų mirčių, kurių priežastis nurodytas širdies nepakankamumas, dažnio įvertinimas nesusietas. Mirčių nuo širdies nepakankamumo atvejais žinoma, kad mirties priežastis nustatyta nepatikimai ir buvo atlikta labai mažai autopsijų.

Dėl mažo kiekio tinkamų duomenų negalima daryti išvadų dėl tamoksifeno arba spindulinio gydymo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai ir dėl tamoksifeno ekspozicijos sinerginio poveikio veiksmingumui. Tačiau negalima atmesti, kad tromboemboliniai reiškiniai sąlygoja padidėjusį mirštamumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų.

Būtina toliau tirti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirštamumą nuo jų. Bus atliktas naujas farmakoepidemiologinis tyrimas, kuris bus viena iš patvirtinto rizikos valdymo plano (RVP) dalių. Tai po išvadų paskelbimo priimtas įsipareigojimas, skirtas geriau suprasti širdies ir kraujagyslių reiškinų pavojus. Tyrimu siekiama su bendrąja populiacija palyginti širdies nepakankamumo, širdies ir kraujagyslių ligų bei mirštamumo nuo jų dažnį pacientams, sergantiems prostatos vėžiu. Be to, tyrimui bus sudaryti prostatos

vėžio pogrupiai, kur pacientai vartos Casodex (bikalutamidą), ir pogrupiai, kur pacientai bus gydomi LHRH analogais, orchidektomija ir kitais hormonais.

Kai tik bus prieinama, bus pateikta ketvirtoji ankstyvosios stadijos prostatos vėžio duomenų analizė.

Baigiant reikia pažymėti, kad su širdies nepakankamumu susiję duomenys vis dar kelia abejonių ir yra neįtikinami, tačiau jie tik nežymiai keičia naudos ir rizikos santykį lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu sergantiems pacientams. Tačiau šie duomenys patvirtina Komiteto požiūrį, kad indikaciją reiktų apriboti ir vaistą skirti tik tam tikriems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu prostatos vėžiu, kuriems kyla labai didelis ligos progresavimo pavojus.

Šie ligoniai gali būti nustatomi pagal PSA kiekį, Gleason gradacijos schemą ir ligos stadiją. Pagal ankstyvosios stadijos prostatos vėžio duomenis sunku aiškiau apibūdinti tikslią pacientų grupę, o bendrasis terminas „didelis pavojus“ labiau tinka dideliems skirtumams vietos medicinos praktikoje ir neišvengiamai medicininės priežiūros standartų pokyčiams, be to, čia atsižvelgiama į paciento individualius skirtumus, kurie gali prisidėti prie ligos progresavimo. Pacientams gydytojai turi taikyti individualų gydymą, atsižvelgdami į visų galimų taikymo būdų veiksmingumą ir toleravimo aspektus, visus galimus ligos progresavimo rizikos veiksnius ir į paciento gyvenimo būdą. Preparato charakteristikų santrauka buvo atitinkamai pakeista ir 5.1 skyriuje nurodyta, kad sergant lokaliai išplitusiu vėžiu „objektyvaus ligos progresavimo <...> rizika labiausiai sumažėjo pacientams, kuriems kilo didžiausias ligos progresavimo pavojus“. Todėl gydytojai gali nuspręsti, kad pacientams, kuriems ligos progresavimo pavojus yra mažas, ypač kai vaistas skiriamas kaip priedas po radikalių prostatektomijų, gydymą hormonais būtų geriausia atidėti iki ligos progresavimo požymių pasireiškimo. Preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyrius taip pat apima ankstyvosios stadijos prostatos vėžio tyrimo rezultatų, susijusių su preparato veiksmingumu, santrauką.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS

Kadangi

- Komitetas atsižvelgdamas į pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį pateiktą kreipimąsi dėl vaistinių preparatų, kuriuose yra 150 mg bikalutamido;
- nusprendė, kad 150 mg bikalutamidu veiksmingai gydomas lokaliai išplitęs prostatos vėžys, tačiau CHMP taip pat nusprendė, kad terapinę indikaciją reikia apriboti ir vaistą skirti tik pacientams, kuriems kyla labai didelis ligos progresavimo pavojus;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, CHMP nusprendė, kad galimos 150 mg bikalutamido vartojimo sąsajos su širdies nepakankamumu atmesti negalima, todėl būtina toliau tirti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirštamumą nuo jų. Šioms abejonėms panaikinti bus atliktas naujas epidemiologinis tyrimas, kuris bus patvirtinto rizikos valdymo plano dalis.
- Komitetas nusprendė, kad vaistų, kuriuose yra 150 mg bikalutamido, naudos ir rizikos santykis patvirtintos ribotos indikacijos atveju yra teigiamas.

Todėl CHMP rekomendavo palikti galioti visų vaistinių preparatų rinkodaros teisę ir išduoti rinkodaros teisę pagal visas paraiškas, nurodytas nuomonės I priede, atlikus atitinkamų preparatų charakteristikų santraukos skyrių pataisas, nurodytas nuomonės III priede.

III PRIEDAS

VAISTINIO PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISOS

**Pastaba: šis III priedas (preparato charakteristikų santraukos pataisos) yra pridėtas prie Komisijos sprendimo dėl pagal 31 straipsnį pateiktos paraiškos dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 150 mg bikalutamido.
Tuo metu tekstas galiojo.**

Komisijai priėmus sprendimą, valstybių narių kompetentingos institucijos atliks atitinkamas III priedo pataisas. Taigi, III priedas nebūtinai atitiks dabartinį tekstą.

KEITIMAI, ĮTRAUKTINI Į VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA 150 MG BIKALUTAMIDO, PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS ATITINKAMUS SKYRIUS

4.1 Terapinės indikacijos

[.....]

[Sugalvotas pavadinimas] 150 mg skiriamas atskirai arba kaip adjuvantinis vaistas po radiklios prostatektomijos ar radioterapijos lokaliai progresavusiu prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra didelė ligos progresavimo rizika (žr. 5.1 skyrių).

[.....]

5.1 Farmakodinaminės savybės

[.....]

Casodex (bikalutamido) 150 mg veiksmingumas lokaliai (T1-T2, N0 arba NX, M0) ar lokaliai progresavusiam (T3-T4, bet kuris N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastazavusiam prostatos vėžiui gydyti tirtas kombinuotos trijų placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų, kuriuose dalyvavo 8113 pacientų, analizės būdu. Šių tyrimų metu Casodex 150 mg vartotas neatidėliotinam hormoniniam gydymui arba adjuvantiniam gydymui po radiklios prostatektomijos ar radioterapijos (pirminio švitinimo išoriniais spinduliais). Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 7,4 metų, ligos progresavimas objektyviais metodais diagnozuotas 27,4 % Casodex vartojusių ir 30,7 % placebo vartojusių pacientų.

Stebint daugumą pacientų grupių, nustatytas objektyvaus ligos progresavimo rizikos sumažėjimas (ryškiausias toms grupėms, kurioms ši rizika didžiausia). Dėl to gydytojas gali nuspręsti, kad esant mažai ligos progresavimo rizikai (ypač svarstant adjuvantinį vartojimą po radiklios prostatektomijos) optimali strategija gali būti hormoninio gydymo atidėjimas, kol atsiras ligos progresavimo požymių.

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 7,4 metų, bendro išgyvenimo skirtumo nenustatyta, o mirštamumas buvo 22,9% (rizikos santykis – 0,99, 95 % pasikliautinis intervalas – 0,91-1,09). Vis dėlto tam tikrų tendencijų pastebėta tiriant pacientų pogrupius.

Lokaliai progresavusiu prostatos vėžiu sirgusių pacientų be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio ir bendro išgyvento laikotarpio duomenys apibendrinti žemiau pateikiamose lentelėse:

1 lentelė Lokaliai progresavusiu prostatos vėžiu sirgusių pacientų išgyvenimo be ligos progresavimo duomenys gydymo pogrupiuose

<i>Analizuojama populiacija</i>	<i>Casodex vartoję pacientai, kuriems liga progresavo (%)</i>	<i>Placebą vartoję pacientai, kuriems liga progresavo (%)</i>	<i>Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)</i>
<i>Laukimas stebint</i>	<i>193/335 (57,6)</i>	<i>222/322 (68,9)</i>	<i>0,60 (0,49-0,73)</i>
<i>Radioterapija</i>	<i>66/161 (41)</i>	<i>86/144 (59,7)</i>	<i>0,56 (0,40-0,78)</i>
<i>Radikali prostatektomija</i>	<i>179/870 (20,6)</i>	<i>213/849 (25,1)</i>	<i>0,75 (0,61-0,91)</i>

2 lentelė

Lokaliai progresavusių prostatos vėžiu sirgusių pacientų bendro išgyvenimo duomenys gydymo pogrupiuose

<i>Analizuojama populiacija</i>	<i>Mirę CASODEX vartoję pacientai (%)</i>	<i>Mirę placebo vartoję pacientai (%)</i>	<i>Rizikos santykis (95 % pasikliautinis intervalas)</i>
<i>Laukimas stebint</i>	<i>164/335 (49)</i>	<i>183/322 (56,8)</i>	<i>0,81 (0,66-1,01)</i>
<i>Radioterapija</i>	<i>49/161 (30,4)</i>	<i>61/144 (42,4)</i>	<i>0,65 (0,44-0,95)</i>
<i>Radikali prostatektomija</i>	<i>137/870 (15,7)</i>	<i>122/849 (14,4)</i>	<i>1,09 (0,85-1,39)</i>

Lokaliu prostatos vėžiu sirgusiems pacientams, vartojusiems Casodex monoterapijai, reikšmingo be ligos progresavimo išgyvento laikotarpio skirtumo nenustatyta. Jiems nustatyta tendencija trumpesniame išgyventame laikotarpiui negu vartojusiems placebo (rizikos santykis – 1,16, 95 % pasikliautinis intervalas – 0,99-1,37). Dėl to Casodex vartojimo rizikos ir naudos santykis šiai pacientų grupei nelaikomas palankiu.

[.....]

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

Nacionalinės kompetentingos institucijos (NKI), koordinuojamos referencinės valstybės narės (RVN), užtikrina, kad registravimo liudijimo turėtojai vykdo šiuos įsipareigojimus:

- Siekiant geriau suprasti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, būtina atlikti naują farmakoepidemiologinį tyrimą. Tyrimo tikslas – su bendrąja populiacija palyginti širdies nepakankamumo, širdies ir kraujagyslių ligų bei mirštamumo nuo jų dažnį pacientams, sergantiems prostatos vėžiu. Be to, į tyrimą turi būti įtraukti prostatos vėžio pogrupiai, kuriems priskirti pacientai vartos bikalutamido ir pogrupiai, kuriems priskirti pacientai bus gydomi LHRH analogais, orchidektomija ir kitais hormonais. Rezultatų ataskaita pateikiama RVN ir valstybių, kuriuose registruotas bikalutamidas 150 mg, NKI.
- Ketvirtoji EPC duomenų analizė pateikiama RVN ir valstybių, kuriuose registruotas bikalutamidas 150 mg, NKI.
- Visi registravimo liudijimų turėtojai, be standartinės su farmakologiniu budrumu susijusios veiklos, turi nustatyti ir pabrėžti galimus pavojus bei sustiprinti stebėjimą gydymo metu ir po jo. Ypač stebėtini šie veiksniai:
 - širdies nepakankamumas;
 - kepenų nepakankamumas;
 - intersticinė plaučių liga;
 - krūties vėžys;
 - pranešimai apie bikalutamidą vartojančių pacientų partnerių nėštumą.