

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDI, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Reģistrācijas apliecību īpašnieki

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
AT - Austrija	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
AT - Austrija	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
AT - Austrija	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
AT - Austrija	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
BE - Beļģija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
BG - Bulgārija	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
CS - Čehija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
CS - Čehija	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
CY - Kipra	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
DA - Dānija	United Kingdom AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
EL - Grieķija	AstraZeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
EL - Grieķija	Dermos Μεπε –pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
EL - Grieķija	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
EL - Grieķija	Genepfarm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepfarm	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
ET - Igaunija	AstraZeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Ratiopharm GmbH	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
FI - Somija	Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Tad Pharma GmbH	Bicatad	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
FI - Somija	Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
FI - Somija	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Lutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
FR - Francija	1066 Nicosia, Cyprus AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
HU - Ungārija	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
HU - Ungārija	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
IS – Islande	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
IT - Itālija	AstraZeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
LT - Lietuva	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
LU - Luksemburga	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
LV - Latvija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
NO - Norvēģija	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
PL - Polija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
PT - Portugāle	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
PT - Portugāle	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
PT - Portugāle	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
PT - Portugāle	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
RO - Rumānija	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
SK - Slovākija	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
SL - Slovēnija	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
SV - Zviedrija	United Kingdom AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
UK – Apvienotā Karaliste	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
UK - Apvienotā Karaliste	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (*EMA*)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

BICALUTAMIDE (150 mg) SATUROŠO MEDICĪNISKO PREPARĀTU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS (skatīt I Pielikumu)

Pamatojums

Bicalutamide ir iekšķīgi lietojams antiandrogēns, kuru izmanto prostatas vēža ārstēšanā. Bicalutamide 150 mg ir pieejams ES tirgū saskaņā ar nacionālo un savstarpējās atzīšanas procedūru pieteikumiem. Bicalutamide ir indicēts pacientiem ar lokālu progresējošu priekšdziedzera vēzi pie augsta slimības progresēšanas riska ārstēšanai monoterapijā vai adjuvantā terapijā pēc radikālas prostatektomijas vai arī staru terapijas

Lokāli progresējošs prostatas vēzis attiecas uz lielākiem audzējiem vai audzējiem, kas izplatījušies uz limfmezgliem, bet nav izplatījušies uz citiem orgāniem.

2004. gadā tika izdotas divas publikācijas, sīki izklāstot iepriekš plānoto otro Casodex (bicalutamide) pētījumu programmas analīzi agrīnā prostatas vēža ārstēšanā.

Šos pašus datus 2003. gadā novērtēja Apvienotā Karaliste, kas ir atsauces dalībvalsts savstarpējās atzīšanas procedūrā (MRP). Toreiz MRP secināja, ka Casodex (bicalutamide) 150 mg nedrīkst lietot 'lokalizēta' prostatas vēža ārstēšanā. Tomēr MRP secināja arī to, ka atsevišķiem pacientiem ar 'lokāli progresējošu' prostatas vēzi saglabājas pozitīva ieguvuma/riska attiecība, lietojot Casodex kā tūlītējas ārstēšanas līdzekli monoterapijā vai kā adjuvantās terapijas līdzekli radikālai prostatektomijai vai staru terapijai. Tika grozīts zāļu apraksta 5.1 apakšpunkts, lai atzīmētu, ka optimālā terapijas stratēģija attiecībā uz nelielam slimības progresēšanas riskam pakļautajiem pacientiem, īpaši adjuvantās terapijas gadījumā pēc radikālas prostatektomijas, var būt hormonu terapijas atlikšana līdz brīdim, kad parādās slimības progresēšanas pazīmes.

Pēc tam, kad 2004. gadā Beļģijas regulatorā iestāde izskatīja šos datus, un sakarā ar radušamies aizdomām par ieguvuma/riska attiecību, lietojot bicalutamide 150 mg lokāli progresējoša prostatas vēža ārstēšanā, 2005. gada augustā Beļģijas regulatorā iestāde apturēja Casodex (bicalutamide) 150 mg Beļģijas reģistrācijas apliecību.

Ņemot vērā aizdomas par bicalutamide 150 mg drošību un efektivitāti, Beļģijas nacionālā kompetentā iestāde (NKI) uzskatīja, ka sabiedrības veselības interesēs ir veikt jaunu ieguvuma/riska novērtējumu. Tāpēc, atbilstoši grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam, 2006. gada 27. jūlijā Beļģija iesniedza šo jautājumu izvērtēšanai CHMP.

Procedūrā par lietas nodošanu izskatīšanai tika izvirzīti 4 jautājumi, kas attiecas uz agrīnās prostatas vēža programmas analīzi:

- nav novērots vispārējs dzīvildzes pieaugums salīdzinājumā ar „lokāli progresējoša prostatas vēža” blakusparādībām;
- apsvērumi saistībā ar statistisko datu daudzveidību;
- aprūpes līmeņa standarts placebo grupā attiecīgajos pētījumos;
- sirds mazspējas izraisītu nāves gadījumu skaits.

Pamatojoties uz izteiktajām aizdomām, pieteikumu iesniedzējiem/reģistrācijas apliecību īpašniekiem kā daļa no kopējā CHMP jautājumu saraksta tika uzstādīti šādi jautājumi, uz kuriem saņemtās atbildes pamatā bija CHMP veiktā atkārtotā ieguvuma/riska attiecības novērtējums:

- 1/ Kā kompānija pamato bicalutamide 150 mg indikāciju lokāli progresējoša prostatas vēža ārstēšanai, zinot, ka bicalutamide 150 mg lietošana statistiski nozīmīgi nepaīdzina kopējo dzīvildzi, izraisot būtiskas blakusparādības?
- 2/ Kā kompānija pamato to, ka agrīnā prostatas vēža ārstēšanas rezultātu analizē neņēma vērā daudzveidības testus?

- 3/ Kā kompānija pamatoto, ka placebo grupa nesaņēma adekvātu ārstēšanu saskaņā ar pašreizējo aprūpes standartu, un kāpēc tas netika ņemts vērā agrīnā prostatas vēža rezultātu analizē?
- 4/ Kā kompānija var izslēgt jebkādu bicalutamide 150 mg ietekmi uz paaugstinātu mirstību, ko izraisa sirds mazspēja agrīnā prostatas vēža pētījuma Casodex grupā?

Procedūrā par lietas nodošanu izskatīšanai bija iekļauti visi iesniegtie reģistrācijas apliecību pieteikumi, kā arī reģistrētie medicīniskie preparāti, kas satur bicalutamide 150 mg. Tālākā procedūra par lietas nodošanu izskatīšanai attiecās uz lokāli progresējošu priekšdziedzera vēzi, pamatojoties uz agrīnās prostatas vēža pētījuma programmu un tieši saistīta ar tekstu zāļu apraksta 4.1 un 5.1 apakšpunktos.

Citi zāļu apraksta aspekti un citas bicalutamide 150 mg indikācijas, kuras ir apstiprinātas dažās EU dalībvalstīs, netika iekļautas procedūrā par lietas nodošanu izskatīšanai.

Ieguvuma/riska apsvērumi

Kad vairāk nekā pirms 8 gadiem tika uzsākta agrīnā prostatas vēža (APV) programma, tās mērķis bija dokumentēt agrīnās bicalutamide terapijas ieguvumu salīdzinājumā ar placebo, lietojot bicalutamide monoterapijā vai adjuvantā terapijā pēc ķirurģiskas iejaukšanās vai staru terapijas. Nespēja skaidri vienoties par agrīnā prostatas vēža standarta aprūpes jautājumiem apgrūtināja pētījumus. APV pētījums bija empīrisks projekts, proti, pamatā *Casodex (bicalutamide)* tika salīdzināta ar standartaprūpi katrā iesaistītajā reģionā.

Ir atzīts, ka pie lokāli progresējoša prostatas vēža kopumā nav novērojams statistiski nozīmīgs dzīvildzes ieguvums. Tomēr APV pētījumā tika gūti pozitīvi rezultāti, kur kā primārie izejas kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem gan vispārējās, gan ar lokāli progresējošu audzēju apakšgrupās.

Sākotnēji apstiprinot indikāciju agrīnam prostatas vēzim, dati par kopējo dzīvildzi nebija pietiekami, lai tos analizētu, tomēr ir vērts veikt turpmāku izejas kritēriju analīzi pacientu apakšgrupās, tajās uzrādās labvēlīgas tendences kopējā dzīvildzē gan pacientiem ar lokāli progresējošu slimību, kas saņem *Casodex (bicalutamide)* monoterapijā, gan pacientiem, kas saņem staru terapiju.

Attiecībā uz ierosināto jautājumu par multiplo statistiku, tas tiek attiecīgi statistiski izvērtēts apakšgrupās, tādā veidā palīdzot ierobežot bicalutamide 150 mg indikāciju pacientiem ar labāku ieguvuma/riska attiecību. Šīs apakšgrupas nav patvaļīgi izveidotas, bet tieši saistītas ar izvērsto indikāciju, atbilst prostatas vēža klasifikācijai, ārstēšanai un pētīšanai, un iegūtie rezultāti ir atbilstoši paredzamajam iznākamam. Iespējams, ka iepriekš ārstētiem pacientiem ar labu prognozi bicalutamide pievienošana terapijai varētu dot mazāku ieguvumu nekā citiem pacientiem. Bez tam, dzīvildzes priekšrocības, ko novēroja pacientiem ar lokāli progresējošu slimību, kuri saņēma staru terapiju, būtībā atbilst agrākos pētījumos novērotajam, un sinerģija ar staru terapiju ir ticama. Sakarā ar slimības mainīgo gaitu, ir grūti iegūt kopējās dzīvildzes datus pacientiem ar agrīno prostatas vēzi. *CHMP* uzskata, ka šo iemeslu dēļ rezultāti par dzīvildzi bez slimības progresēšanas ir svarīgi un var tikt novērtēti pēc to ieguvumiem. Slimības attīstība var būt saistīta ar tādām problēmām kā sāpīgām metastāzēm kaulos, muguras smadzeņu kompresiju, patoloģiskiem lūzumiem un urinēšanas traucējumiem. Zemāk ir norādīti dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti:

Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientu apakšgrupā ar lokāli progresējušu slimību

Analizējamā populācija	Gadījumi (%) Casodex grupā	Gadījumi (%) placebo grupā	Riska attiecība (95 %TI)
<i>Piesardzīga nogaidīšana</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
<i>Staru terapija</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
<i>Radikāla prostatektomija</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

It sevišķi statistiski ticama uzlabošanās ar klīnisku nozīmi dzīvildzē bez slimības progresēšanas ir pacientiem ar lokāli progresējošu prostatas vēzi, kas saņem Casodex (bicalutamide), salīdzinājumā ar placebo (58 % salīdzinājumā ar 69 % pacientiem ar progresējošu slimību, kas papildus nesaņēma adjuvantu ķirurģisku iejaukšanos vai staru terapiju).

Ieguvums parasti ir atkarīgs no riska pieauguma, un pacientiem ar lokāli progresējošu slimību ieguvums samazinās pēc ķirurģiskas iejaukšanās vai gadījumos, kad staru terapijas iedarbība ir varbūtēja.

Atsaucoties uz adekvātu ārstēšanu placebo grupā APV pētījumos un ņemot vērā, ka šo pētījumu uzsākšanas brīdī nebija vispārpieņemtu lokāli progresējošu prostatas vēža pacientu aprūpes standartu (arī pašlaik stāvoklis nav mainījies), pētījumu empīriskā programma, kurā Casodex (bicalutamide) 150 mg salīdzināja ar placebo, dodot kā papildterapiju „standarta aprūpei”, tiek uzskatīts par racionālu. Nevienā no APV pētījumiem placebo grupā nebija obligāta prasība atturēt pacientus no ārstēšanas līdz klīniskai slimības progresēšanai. Vidējais PSA līmenis, uzsākot katrā apakšgrupā aktīvu terapiju, pārsniedz pašreizējās Eiropas Urologu asociācijas (EUA) vadlīnijās noteikto.

Protams, šie rezultāti ir jāaplūko saistībā ar labi zināmo Casodex (bicalutamide) panesamību. Ir izcelta ginekomastija un krūšu sāpīgums (galvenokārt pirmajā lietošanas gadā), tomēr daudziem pacientiem to var ārstēt. Klīniskajos pētījumos to novēroja smagā formā apmēram 5 % pacientu. Ginekomastija pēc terapijas pārtraukšanas var nepāriet spontāni, sevišķi pēc ilgstošas ārstēšanas. EUA vadlīnijas šo simptomu ārstēšanai iesaka profilaktisku krūšu apstarošanu, tamoksifēna vai aromatāžu inhibitoru izmantošanu, lai gan tas nav apstiprināts.

Pieprasītās APV pētījuma datu papildus analīzes apstiprina paaugstinātu nāves gadījumu risku, kas slēpjas kā sirds mazspēja (tomēr bez kopēja papildu riska kardiovaskulārajā sistēmā), paaugstinātu urogenitālo simptomu risku (ieskaitot ginekomastiju un krūšu sāpīgumu) galvenokārt pirmajā lietošanas gadā, un neuzrāda tromboemboliskas blakusparādības vēlākās apsekošanas laikā (ko apstiprina notikumi, kas nav saistāmi ar hormonāliem efektiem). Nav pierādījumu par paaugstinātu vispārējo mirstību.

Attiecībā uz mirstību, ko izraisījusi sirds mazspēja, MAH iesniedza ierobežotu skaitu jaunu datu, kas iegūti pēc šī jautājuma pēdējās novērtēšanas, proti, tālāka klīniskā pētījuma rezultātus, atjauninātu literatūras apskatu un atjauninātu pārskatu no MAH drošības datu bāzes. Aptvertais gadījumu skaits ir relatīvi mazs, ilgākā laika posmā nav vērojami konsekventi sirds mazspējas izraisīti nāves gadījumi, un šie nāves gadījumu cēloņi ir apšaubāmi. Tomēr saistību ar bicalutamide nevar izslēgt.

Kamēr blakusparādību gadījumi ir preturā ar paaugstinātajiem estrogēnu līmeņiem, ir zināms, ka miokardā ir androgēnu receptori, un tas var tikt ietekmēts ilgstoša androgēnu trūkuma rezultātā. Taču novēroto gadījumu skaits ir relatīvi mazs, un nav skaidras saistības ar laika faktoru.

Vairumam pacientu ar sirds mazspēju, uzsākot pētījumu, bija neskaidri faktori. Visos uz sirds mazspēju attiecinātos nāves gadījumos pētnieku vērtējums par cēlonību bija „nesaistīts”. Ir zināms, ka, attiecībā uz sirds mazspējas izraisītu nāvi, nāves cēloņa noteikšana ir apšaubāma. Pēc nāves izmeklējumu skaits bija ļoti mazs.

Sakarā ar nelielo pētījumos iesaistīto pacientu skaitu, nevarēja izdarīt secinājumus par tamoksifēna vai staru terapijas iedarbību uz kardiovaskulārajiem iznākumiem, kā arī par to, vai tamoksifēna lietošanai ir sinerģisks efekts uz efektivitāti. Tomēr paaugstinātas kardiovaskulārās mirstības izskaidrošanā nav iespējams pilnībā „izslēgt” tromboemboliskos gadījumus kā veicinošu faktoru.

Saglabājas vajadzība veikt tālākus pētījumus par kardiovaskulāro saslimstību un mirstību. Atbilstīgi pieņemtajam riska pārvaldības plānam (RMP) tiks uzsākts jauns farmakoepidemioloģisks pētījums, kas būs pēcreģistrācijas izpēte labākai kardiovaskulārā riska novērtēšanai. Pētījuma mērķis ir noskaidrot sirds mazspējas gadījumu skaitu, kardiovaskulāro saslimstību un mirstību prostatas vēža pacientiem, salīdzinot ar populāciju kopumā. Šis pētījums iekļaus arī prostatas vēža pacientu

apakšgrupas, tostarp tās, kuras ārstēs Casodex (bicalutamide) grupā, kā arī ar *LHRH* (luteinizējošo hormonu atbrīvojošo hormonu) analogiem, citām hormonālām zālēm un ar orhidektomiju. Tiks iesniegti arī agrīnā prostatas vēža 4. analīzes dati, kad tie būs pieejami.

Rezultātā, iegūtie dati par sirds mazspēju joprojām rada aizdomas un nav pārliecinoši, bet tie nozīmīgi neizmaina ieguvuma/riska attiecību lokāli progresējoša prostatas vēža slimniekiem. Tomēr šie dati tiešām apstiprina Komitejas viedokli, ka indikācija ir jāsašaurina pacientiem ar lokāli progresējošu prostatas vēzi pie augsta slimības progresēšanas riska.

Šādu pacientu identificēšana var būt balstīta uz tādiem kritērijiem kā PSA līmenis, Glīsona sistēma (*Gleason score*) un slimības stadija. Izmantojot APV datus, ir grūti definēt specifiskāku mērķa grupu, un vispārējais termins „augsts risks” labāk aptver lielas atšķirības vietējā praksē un neizbēgamas aprūpes standarta izmaiņas, kā arī ņem vērā daudzus individuālā pacienta mainīgos faktorus, kas var palielināt slimības attīstības risku. Pacienti un klīnicisti ir jālemj par vispiemērotāko individuālo ārstēšanu, izsverot visu iespējamo ārstēšanas veidu efektivitāti un panesamību, visus esošos slimības progresēšanas riska faktorus, ņemot vērā pacienta dzīvesveidu. Zāļu apraksts ir atbilstīgi grozīts un 5.1 apakšpunktā tiek atzīmēts, ka pacientiem ar lokāli progresējošu slimību “Objektīvas slimības progresēšanas riska samazināšanās... visnepārprotamākā riska samazināšanās tika novērota to pacientu vidū, kas pakļauti visaugstākajam riskam. Tādēļ klīnicisti var pieņemt, ka optimālā terapijas stratēģija attiecībā uz nelielam slimības progresēšanas riskam pakļautajiem pacientiem, īpaši adjuvantas terapijas gadījumā pēc radikālas prostatektomijas, var būt hormonterapijas atlikšana līdz brīdim, kad parādās slimības progresēšanas pazīmes”. Zāļu apraksta 5.1 iedaļā ir ietverts arī efektivitātes rezultātu kopsavilkums no APV pētījuma.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

Ņemot vērā, ka,

- Komiteja izskatīja procedūru par lietas nodošanu izskatīšanai bicalutamide 150 mg saturošiem medicīniskajiem preparātiem, kas tika sagatavota saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.
- Komiteja uzskatīja, ka bicalutamide 150 mg ir efektīvs lokāli progresējoša prostatas vēža ārstēšanā, tomēr *CHMP* uzskatīja, ka terapeitiskā indikācija ir jāattiecina vienīgi uz pacientiem, kam ir augsts slimības progresēšanas risks.
- Ņemot vērā pieejamos datus, *CHMP* secināja, ka nevar tikt izslēgta iespējama saistība starp bicalutamide 150 mg lietošanu un sirds mazspēju, un tāpēc uzskatīja, ka nepieciešami tālāki pētījumi par kardiovaskulāro saslimstību un mirstību. Šo aizdomu novēršanai tiks veikts jauns epidemioloģisks pētīj kā daļa no pieņemtā riska pārvaldības (*RMP*) plāna.
- *CHMP* secināja, ka bicalutamide 150 mg saturošo medicīnisko preparātu ieguvuma/riska attiecība ir labvēlīga, ievērojot vienošanos par indikācijas ierobežojumu.

Tā rezultātā *CHMP* ieteica atstāt spēkā apstiprinātās reģistrācijas apliecības visiem medicīniskajiem preparātiem un apstiprināt izmaiņas visiem pieteicējiem saskaņā ar I Pielikumā minēto iesniedzēju sarakstu un saskaņā ar labojumiem attiecīgajos zāļu apraksta apakšpunktos pēc III Pielikuma.

III PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTA LABOJUMI

Piezīme: šis III pielikums (grozījumi zāļu apraksta kopsavilkumam) ir tas pats, kas tika pievienots Komisijas Lēmumam par šo 31. pantā minēto procedūru par lietas nodošanu izskatīšanai attiecībā uz medikamentiem, kas ietver *bicalutamide 150 mg* .

Dokumenta teksts tobrīd bija spēkā.

Pēc Komisijas Lēmuma dalībvalsts kompetentās iestādes vajadzības gadījumā atjauninās III pielikumu. Tāpēc III pielikums var neatspoguļot esošā dokumenta tekstu.

ZĀĻU APRAKSTA LABOJUMI, KAS IEVIETOJAMI ATTIECĪGAJOS APAKŠPUNKTOS BICALUTAMIDE 150MG SATUROŠAJIEM MEDICĪNISKAJIEM PREPARĀTIEM

4.1 Terapeitiskās indikācijas

[.....]

[Piešķirtais nosaukums] 150 mg ir indicēts pacientiem ar lokālu progresējošu priekšdziedzera vēzi pie augsta slimības progresēšanas riska ārstēšanai monoterapijā vai adjuvantā terapijā pēc radikālas prostatektomijas vai arī staru terapijas (skatīt apakšpunktu 5.1).

[.....]

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

[.....]

CASODEX (bicalutamide) 150 mg kā ārstēšanas līdzekli pacientiem ar lokalizētu (T1 – T2, N0 vai NX, M0) vai lokāli progresējošu (T3 – T4, jebkuras pakāpes N, M0; T1 – T2, N+, M0) priekšdziedzera vēzi bez metastāzēm novērtēja, veicot 3 ar placebo kontrolētu pētījumu kombinētu analīzi, 8113 pacientiem, kuri CASODEX lietoja kā neatliekamā hormonterapiju vai kā adjuvantu terapiju pēc radikālas prostatektomijas vai staru terapijas (galvenokārt ārējas apstarošanas). Pēc vidēji 7,4 gadus ilgas novērošanas 27,4% ar CASODEX ārstēto pacientu un 30,7% placebo saņēmēju pacientu novēroja objektīvu slimības progresēšanu.

Objektīvas slimības progresēšanas riska samazināšanās ir novērota lielākajā daļā pacientu grupu, tomēr visnepārprotamākā riska samazināšanās tika novērota to pacientu vidū, kas pakļauti visaugstākajam riskam. Tādēļ klīnicisti var pieņemt, ka optimālā terapijas stratēģija attiecībā uz nelielam slimības progresēšanas riskam pakļautajiem pacientiem, īpaši adjuvantas terapijas gadījumā pēc radikālas prostatektomijas, var būt hormonterapijas atlikšana līdz brīdim, kad parādās slimības progresēšanas pazīmes.

Pēc vidēji 7,4 gadus ilgas novērošanas, kuras laikā pacientu mirstība bija 22,9%, kopējās dzīvildzes atšķirības nav novērotas (RA = 0,99; 95% TI 0,9 - 1,09). Tomēr pacientu apakšgrupu analīzē novērotas dažas tendences.

Dati par pacientu ar lokāli progresējošu slimību dzīvildzi bez slimības progresēšanas un kopējo dzīvildzi ir apkopoti šādās tabulās.

1. tabula Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientu apakšgrupā ar lokāli progresējošu slimību

<i>Analizējamā populācija</i>	<i>Gadījumi (%) CASODEX grupā</i>	<i>Gadījumi (%) placebo grupā</i>	<i>Riska attiecība (95% TI)</i>
<i>Piesardzīga nogaidīšana</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
<i>Staru terapija</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
<i>Radikāla prostatektomija</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

2. tabula **Kopējā dzīvildze pacientu apakšgrupā ar lokāli progresējušu slimību**

<i>Analizējamā populācija</i>	<i>Nāves gadījumi (%) CASODEX grupā</i>	<i>Nāves gadījumi (%) placebo grupā</i>	<i>Riska attiecība (95% TI)</i>
<i>Piesardzīga nogaidīšana</i>	<i>164/335 (49,0)</i>	<i>183/322 (56,8)</i>	<i>0,81 (0,66 – 1,01)</i>
<i>Staru terapija</i>	<i>49/161 (30,4)</i>	<i>61/144 (42,4)</i>	<i>0,65 (0,44 – 0,95)</i>
<i>Radikāla prostatektomija</i>	<i>137/870 (15,7)</i>	<i>122/849 (14,4)</i>	<i>1,09 (0,85 – 1,39)</i>

Pacientiem ar lokalizētu slimību, kas monoterapijā saņem CASODEX, nozīmīgas atšķirības dzīvildzē bez slimības progresēšanas nekonstatēja.

Šiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, tika novērota dzīvildzes samazināšanās tendence (RA = 1,16; 95% TI 0,99 - 1,37). Ņemot to vērā, CASODEX lietošanas sniegtā ieguvuma/riska attiecība šajā pacientu grupā nav labvēlīga.

[.....]

PIELIKUMS IV
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Valstu kompetentām iestādēm (VKI) ar atsauci dalībvalsts (*RMS*) koordināciju ir jānodrošina, lai reģistrācijas apliecību īpašnieki izpildītu šādus noteikumus:

- Jāuzsāk jauns(i) farmakoepidemioloģisks(i) pētījums(i), lai iegūtu labāku novērtējumu par kardiovaskulāro risku. Pētījuma mērķis ir noskaidrot sirds mazspējas gadījumu skaitu, kardiovaskulāro saslimstību un mirstību prostatas vēža pacientiem, salīdzinot ar populāciju kopumā. Papildus šajā pētījumā ir jāiekļauj prostatas vēža pacientu apakšgrupas, kuras ārstēs ar Casodex (bicalutamide) un ar *LHRH* analogiem un ar citām hormonālām zālēm, kā arī ar orhidektomiju. Rezultāti ir jāziņo *RMS* un tām VKI, kur bicalutamide 150 mg ir reģistrēts.
- Agrīnā prostatas vēža datu 4. analīzes rezultāti ir jāiesniedz *RMS* un tām VKI, kur bicalutamide 150 mg ir reģistrēts.
- Visiem *MAH* papildus ierastajai zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzībai ir jāiekļauj sekojoša pastiprināta identificēto un potenciālo risku uzraudzība un apsekošana:

Sirds mazspēja

Aknu mazspēja

Intersticiālā plaušu slimība

Krūts vēzis

Ziņojumi, kas attiecas uz partneru grūtniecību saistībā ar pacientiem, kas lietojuši bicalutamide.