

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Houders van de vergunning voor het in de handel brengen

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
AT - Oostenrijk	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
BE - België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
BG - Bulgarije	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
CS - Tsjechië	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
CS - Tsjechië	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
CY - Cyprus	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
DA - Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
EL - Griekenland	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
EL - Griekenland	Dermos Μεπε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
EL - Griekenland	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
EL - Griekenland	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
ET - Estland	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3	Lukasenomid	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
FI - Finland	89079 Ulm Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Germany Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Peseri Trading Limited	Bicadex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
FI - Finland	El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamid Orion	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamide Peseri	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicatad	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Biclad	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Duralutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
FR - Frankrijk	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
HU - Hongarije	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
HU - Hongarije	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
IS - IJsland	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA	Casodex	150mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiernaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IT – Italië	United Kingdom Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
LT - Litouwen	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
LV - Letland	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
NO - Noorwegen	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
PL – Polen	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
PT - Portugal	Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena Generis Farmacêutica, S.A.	Bicalutamida Generis	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
PT - Portugal	Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Generis Farmacêutica, S.A.	Bicalutamida Prostec	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
PT - Portugal	Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A.	Bicalutamida Etsi	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
RO - Roemenië	Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
SK – Slowakije	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
SL - Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
SV - Zweden	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
UK – Verenigd	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Koninkrijk	Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU				
UK – Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN MET BICALUTAMIDE 150 MG (zie bijlage I)

Achtergrond

Bicalutamide is een oraal antiandrogeen dat wordt toegepast bij de behandeling van prostaatkanker. Bicalutamide 150 mg is in de EU na nationale aanvraagprocedures en procedures voor wederzijdse erkenning in de handel gebracht. De goedgekeurde indicaties van bicalutamide zijn onder meer de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker, als directe monotherapie of als adjuvans bij de behandeling door middel van radicale prostatectomie of radiotherapie. Lokaal gevorderde prostaatkanker verwijst naar grotere tumoren of naar tumoren met uitzaaiingen naar lymfeklieren, maar niet naar andere organen.

In 2004 zijn er twee publicaties verschenen waarin in detail een reeds geplande tweede analyse van het Early Prostate Cancer (EPC) -programma met Casodex (bicalutamide) wordt beschreven.

Dezelfde gegevens werden in 2003 beoordeeld door het Verenigd Koninkrijk, de rapporterende lidstaat voor de wederzijdse-erkenningprocedure. Destijds concludeerde de rapporterende lidstaat dat Casodex (bicalutamide) 150 mg niet mag worden gebruikt bij de behandeling van 'gelokaliseerde' prostaatkanker, maar ook werd geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding positief bleef voor specifieke patiënten met 'lokaal gevorderde' prostaatkanker, als directe monotherapie, of als adjuvans bij de behandeling door middel van radicale prostatectomie of radiotherapie. Rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken werd gewijzigd om aan te geven dat voor een patiënt met een laag risico van ziekteprogressie, met name in de adjuvante setting na radicale prostatectomie, de optimale medicamenteuze behandeling mogelijk bestaat uit uitstel van hormonale behandeling tot er aanwijzingen zijn dat de ziekte zich verder uitbreidt.

Na haar eigen beoordeling van deze gegevens in 2004 en in verband met haar hieruit voortvloeiende bedenkingen ten aanzien van de baten/risicoverhouding van bicalutamide 150 mg bij lokaal gevorderde prostaatkanker, schorste de Belgische bevoegde instantie in augustus 2005 de vergunning voor het in de handel brengen van Casodex (bicalutamide) 150 mg.

Met het oog op de bedenkingen ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid van bicalutamide 150 mg achtte de nationale bevoegde instantie in België het in het belang van de volksgezondheid een nieuwe beoordeling van de baten en risico's uit te voeren. Daarom verwees België krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, de kwestie op 27 juli 2006 naar het CHMP ter beoordeling.

De vier ter sprake gebrachte kwesties in de verwijzingsprocedure zijn:

- het ontbreken van een voordeel terzake van de totale overleving versus ongewenste voorvallen bij 'lokaal gevorderde prostaatkanker',
- statistische problemen met betrekking tot multipliciteit,
- de zorgstandaard voor de placebogroep in de betreffende onderzoeken,
- het aantal sterfgevallen als gevolg van hartfalen.

Op grond van de aangevoerde bedenkingen werden aan de aanvragers/vergunninghouders als onderdeel van de samengevoegde lijst met vragen van het CHMP de volgende vragen gesteld, waarbij de hierop gegeven antwoorden de basis vormden voor de herbeoordeling van de baten/risicoverhouding door het CHMP:

- 1/ Hoe rechtvaardigt de firma de indicatie van bicalutamide 150 mg voor lokaal gevorderde prostaatkanker in de wetenschap dat er geen statistische significantie bestaat voor totale overleving en van de zwaarwegende bijwerkingen?

- 2/ Hoe rechtvaardigt de firma het ontbreken van aanpassingen voor multipliciteitsonderzoek bij de analyse van de EPC-resultaten?
- 3/ Hoe rechtvaardigt de firma dat de placeboarm geen adequate behandeling volgens de huidige zorgstandaard ontving en waarom hiermee geen rekening is gehouden bij de analyse van de EPC-resultaten?
- 4/ Hoe kan de firma een eventuele rol van bicalutamide 150 mg bij de verhoogde mortaliteit als gevolg van hartfalen in de Casodex-arm van het EPC-onderzoek uitsluiten?

De verwijzingsprocedure omvatte zowel alle lopende aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen als ook alle vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die 150 mg bicalutamide bevatten. Verder, de verwijzingsprocedure betrof enkel de lokaal gevorderde prostaatcancer indicatie gebaseerd op het Early Prostate Cancer-programma, en de daarmee gerelateerde bewoording in rubrieken 4.1 en 5.1 van de SPC.

Andere aspecten van de SPC en de andere indicaties voor 150 mg bicalutamide, welke in een aantal EU lidstaten zijn goedgekeurd, waren geen onderdeel van de verwijzingsprocedure.

Overwegingen betreffende baten en risico's

Toen het EPC-programma meer dan 8 jaar geleden van start ging, had dit tot doel het voordeel van vroegtijdige behandeling met bicalutamide versus placebo als monotherapie of adjuvante behandeling bij chirurgie of radiotherapie met documentatie te onderbouwen. Door gebrek aan brede consensus over de standaard van de zorg bij vroege prostaatcancer is het moeilijk onderzoek te doen. Het EPC-onderzoek had een empirische opzet, dat wil zeggen dat hierin Casodex (bicalutamide) in het algemeen werd vergeleken met de zorgstandaard in iedere betrokken regio.

Erkend wordt dat er in het algemeen geen sprake is van een statistisch significant voordeel in termen van overleving in geval van lokaal gevorderde prostaatcancer. Het onderzoek was echter positief voor het primaire eindpunt van progressievrije overleving, zowel in het algemeen als wat betreft de subgroepen met lokaal gevorderde stadia.

Bij de initiële goedkeuring van de indicatie voor prostaatcancer in een vroeg stadium waren de gegevens voor totale overleving te prematuur om analyse mogelijk te maken. Het is niettemin zinvol om achteraf dit eindpunt in dezelfde subgroepen te analyseren en er zijn gunstige tendensen wat betreft de algehele overleving voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte die uitsluitend met Casodex (bicalutamide) worden behandeld en voor patiënten die ook radiotherapie krijgen.

Wat betreft het genoemde probleem van multipliciteit wordt het als juist gezien om vanuit een statistisch oogpunt naar de subgroepen te kijken, aangezien deze ertoe hebben bijgedragen dat de indicatie wordt beperkt tot patiënten met een gunstiger baten/risicoverhouding voor bicalutamide 150 mg. Het betreft hier ook geen willekeurige subgroepen, maar subgroepen die onlosmakelijk deel uitmaken van de voorgestelde indicatie en die aansluiten bij de manier waarop prostaatcancer wordt geclassificeerd, behandeld en onderzocht en de resultaten komen overeen met wat kan worden verwacht. Het lijkt vanzelfsprekend dat voor patiënten met een goede prognose die ook een behandeling met curatieve intentie hebben ontvangen, de toevoeging van bicalutamide mogelijk minder zinvol is dan voor andere patiënten. Daarnaast lijkt het waargenomen voordeel ten aanzien van overleving bij patiënten met lokaal gevorderde ziekte die radiotherapie krijgen, overeen te komen met waarnemingen in eerdere onderzoeken, en een synergetisch effect met radiotherapie is aannemelijk. Het is lastig gegevens over de totale overleving te verkrijgen van patiënten met prostaatcancer in een vroeg stadium vanwege het sluipende beloop van de ziekte. Daarom is het CHMP van mening dat de resultaten voor progressievrije overleving belangrijk zijn en op hun eigen merites kunnen worden beoordeeld. Ziekteprogressie kan gepaard gaan met problemen als pijnlijke botmetastasen, ruggenmergcompressie, pathologische fracturen en urinewegobstructie. De resultaten voor progressievrije overleving staan hieronder vermeld:

Progressievrije overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelingssubgroep

<i>Analyse populatie</i>	<i>Gebeurtenissen (%) bij met Casodex behandelde patiënten</i>	<i>Gebeurtenissen (%) bij met placebo behandelde patiënten</i>	<i>Hazard ratio (95 % betrouwbaarheidsinterval)</i>
<i>Afwachten met periodieke controle ('watchful waiting')</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 tot 0,73)
<i>Radiotherapie</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 tot 0,78)
<i>Radicale prostatectomie</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 tot 0,91)

Met name bij de patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker die Casodex (bicalutamide) kregen toegediend is er sprake van een statistisch significante en klinisch belangrijke verbetering van de progressievrije overleving in vergelijking met placebo (58 % versus 69 % patiënten met progressie onder degenen bij wie geen adjuvante chirurgie of radiotherapie werd toegepast).

Het voordeel is doorgaans een functie van het risico van progressie bij patiënten met lokaal gevorderde ziekte; het voordeel is kleiner na chirurgie of in gevallen waarbij radiotherapie waarschijnlijk tot genezing zal leiden.

Gezien het feit dat op het moment dat deze onderzoeken van start gingen, er nog geen algemeen geaccepteerde zorgstandaard voor lokaal gevorderde prostaatkanker bestond (wat in feite nog steeds geldt), wordt ten aanzien van de geschiktheid van de behandeling in de placebogroep in de EPC-onderzoeken de empirische opzet van de onderzoeken waarin Casodex (bicalutamide) 150 mg of placebo bij toediening als adjuvans aan 'standaardzorg' werd vergeleken, als aanvaardbaar beschouwd. In geen van de EPC-onderzoeken was een van de voorwaarden dat patiënten in de placebogroep behandeling zou worden onthouden tot er sprake was van klinische progressie. De mediane PSA-spiegels bij instelling van werkzame behandeling lagen voor elke subgroep boven de drempelwaarden genoemd in de huidige richtlijnen van de European Association of Urology (EAU).

Deze resultaten moeten natuurlijk worden afgewogen tegen de algemeen bekende problemen van de verdraagbaarheid van Casodex (bicalutamide). Gynaecomastie en pijnlijke borsten (hoofdzakelijk in het eerste jaar van inname) zijn met name genoemd en deze kunnen bij veel patiënten worden behandeld. In de klinische onderzoeken waren deze verschijnselen bij ca. 5 % van de patiënten ernstig. Gynaecomastie verdwijnt mogelijk niet spontaan na stopzetting van de behandeling, met name niet na langdurige behandeling. EAU-richtlijnen suggereren de toepassing van profylactische borstbestraling, tamoxifen of aromataseremmers om deze verschijnselen aan te pakken, hoewel deze behandelingen voor deze toepassing niet zijn goedgekeurd.

De gevraagde aanvullende analyses van de gegevens van de EPC-onderzoeken bevestigen een verhoogd risico van sterfgevallen gecodeerd als hartfalen jaren (echter zonder algeheel sterk verhoogd risico met betrekking tot het cardiovasculaire stelsel) en een verhoogd risico van urogenitale verschijnselen (waaronder gynaecomastie en pijnlijke borsten), voornamelijk in het eerste jaar van inname; verder duiden de analyses op het ontbreken van een negatief effect op trombo-embolische gebeurtenissen tijdens follow-up (ondersteund door een patroon van gebeurtenissen dat niet past bij hormonale effecten). Er waren geen aanwijzingen voor een sterk verhoogde algehele mortaliteit.

Met betrekking tot de mortaliteit als gevolg van hartfalen hebben de vergunninghouders een kleine hoeveelheid nieuwe gegevens overgelegd sinds deze kwestie voor het laatst is beoordeeld, namelijk de resultaten van een aanvullend klinisch onderzoek, een bijgewerkt literatuuroverzicht en een bijgewerkte beoordeling van hun databestand met veiligheidsgegevens. De desbetreffende aantallen zijn betrekkelijk klein, er bestaat geen consistent patroon voor overlijden als gevolg van hartfalen op langere termijn en er is sprake van enige onbetrouwbaarheid wat betreft het aanwijzen van hartfalen als doodsoorzaak. Een verband met bicalutamide kan echter niet worden uitgesloten.

Hoewel het patroon van ongewenste voorvallen pleit tegen een rol voor verhoogde oestrogenspiegels, is bekend dat het myocard androgeenreceptoren bezit en kan worden aangetast door een langdurig tekort

aan androgenen. Het aantal desbetreffende gevallen is echter tamelijk klein en er bestaat geen duidelijk temporeel verband.

Bij de meeste patiënten met hartfalen was er sprake van versturende factoren bij opname in het onderzoek en de causaliteitsbeoordeling door de onderzoekers van alle sterfgevallen toegeschreven aan hartfalen luidde 'niet gerelateerd'. Van de sterfgevallen door hartfalen is bekend dat de benoeming van de doodsoorzaak onbetrouwbaar is en dat er maar in zeer weinig gevallen postmortaal onderzoek is verricht.

Vanwege het kleine aantal relevante proefpersonen konden er geen conclusies worden getrokken over de bijdrage van tamoxifen of radiotherapie aan cardiovasculaire uitkomsten of over een synergetisch effect op de werkzaamheid van blootstelling aan tamoxifen. Trombo-embolische gebeurtenissen kunnen echter niet volledig worden 'uitgesloten' als onderdeel van de verklaring van de verhoogde cardiovasculaire mortaliteit.

Aanvullend onderzoek naar cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is dus nog steeds noodzakelijk. Er wordt een nieuw farmaco-epidemiologisch onderzoek uitgevoerd in het kader van een overeengekomen risicobeheerprogramma, een verplichting tot inspanningen om na het advies meer inzicht te verkrijgen in het cardiovasculaire risico. Dit onderzoek heeft tot doel een inschatting te maken van de incidentie van hartfalen, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met prostaatkanker ten opzichte van de algehele populatie. Bovendien worden in het onderzoek subgroepen met prostaatkanker opgenomen, waaronder degenen die met Casodex (bicalutamide) worden behandeld en degenen behandeld met LHRH-analoga, orchidectomie en andere hormonale behandelingen.

De vierde analyse van de EPC-gegevens wordt eveneens overgelegd zodra deze beschikbaar is.

Samengevat kan worden gesteld dat de gegevens betreffende hartfalen een punt van zorg blijven en niet eenduidig zijn, maar dat ze geen substantiële invloed hebben op de baten/risicoverhouding bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker. Deze gegevens ondersteunen echter het standpunt van het CHMP dat de indicatie beperkt moet blijven tot specifieke patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker met een hoog risico van ziekteprogressie.

Dergelijke patiënten zouden kunnen worden geïdentificeerd aan de hand van criteria als PSA-spiegels, Gleason-score en ziektestadium. Een specifiekere doelpopulatie is moeilijk aan de hand van de EPC-gegevens te definiëren; de algemene term 'hoog risico' sluit beter aan op de uiteenlopende verschillen in lokale praktijkvoering en onvermijdelijke veranderingen in de zorgstandaard en houdt rekening met de talrijke variabelen bij de individuele patiënt die kunnen bijdragen aan het risico van progressie. Patiënten en artsen moeten op individuele basis een beslissing nemen over de meest aangewezen behandeling, waarbij van alle beschikbare behandelingen de werkzaamheid en verdraagbaarheid moeten worden besproken, evenals alle bestaande risicofactoren voor ziekteprogressie, waarbij rekening wordt gehouden met de leefstijl van de patiënt. De samenvatting van de productkenmerken is dienovereenkomstig gewijzigd en vermeldt in rubriek 5.1 dat voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte *een afname van het risico van objectieve ziekteprogressie [...] het duidelijkst was bij degenen met het hoogste risico van ziekteprogressie. Daarom kunnen artsen besluiten dat de optimale medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een laag risico van ziekteprogressie, met name in de adjuvante setting na radicale prostatectomie, mogelijk bestaat uit uitstel van hormonale behandeling tot er aanwijzingen zijn dat de ziekte zich verder uitbreidt.*

In rubriek 5.1 van de SPC is ook een samenvatting opgenomen van de resultaten op het gebied van werkzaamheid uit het EPC-onderzoek.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die bicalutamide 150 mg bevatten heeft bestudeerd;
- het CHMP van mening was dat bicalutamide 150 mg effectief is bij de behandeling van lokaal gevorderde prostaatkanker, is het CHMP echter van mening dat de therapeutische indicatie beperkt moet blijven tot de behandeling van patiënten met een hoog risico van ziekteprogressie;
- het CHMP in het licht van de beschikbare gegevens concludeerde dat een mogelijk verband tussen het gebruik van bicalutamide 150 mg en hartfalen niet kan worden uitgesloten en derhalve van mening is dat verder onderzoek naar cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit noodzakelijk blijft. Om dit probleem aan te pakken wordt een nieuw epidemiologisch onderzoek uitgevoerd, als onderdeel van een overeengekomen risicobeheerprogramma;
- het CHMP concludeerde dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen met bicalutamide 150 mg binnen de overeengekomen beperkte indicatie gunstig is,

adviseert het CHMP derhalve de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle geneesmiddelen te handhaven en vergunningen voor het in de handel brengen te verlenen voor alle aanvragen als vermeld in bijlage I van het advies, in overeenstemming met de wijzigingen voor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, uiteengezet in bijlage III van het advies.

BIJLAGE III

WIJZIGINGEN AAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

N.B. Deze bijlage III (Wijzigingen aan de samenvatting van de productkenmerken) is de bijlage gevoegd bij het Besluit van de Commissie inzake deze artikel 31-verwijzing voor bicalutamide (150 mg) bevattende geneesmiddelen.

De tekst was te dien tijde geldig.

Na het Besluit van de Commissie zullen de bevoegde instanties van de lidstaten bijlage III als vereist actualiseren. Bijlage III zal dan eventueel afwijken van onderhavige tekst.

WIJZIGINGEN OP TE NEMEN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VOOR GENEESMIDDELEN DIE 150 MG BICALUTAMIDE BEVATTEN

4.1 Therapeutische indicaties

[.....]

[Fantasiennaam] 150 mg is geïndiceerd voor patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker met een hoog risico op progressie van de ziekte, alleen of als adjuvante behandeling bij radicale prostatectomie of radiotherapie (zie rubriek 5.1).

[.....]

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[.....]

CASODEX (bicalutamide) 150 mg werd onderzocht voor de behandeling van patiënten met gelokaliseerde (T1-T2, N0 of NX, M0) of lokaal gevorderde (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, Mo), niet gemetastaseerde prostaatkanker in een gecombineerde analyse van 3 placebogecontroleerde dubbelblinde studies bij 8113 patiënten. Hierbij werd CASODEX gegeven als directe hormonale behandeling of als adjuvante behandeling bij radicale prostatectomie of radiotherapie (voornamelijk externe bestraling). Na een mediane follow-up van 7,4 jaar hadden respectievelijk 27,4% en 30,7% van de met CASODEX en placebo behandelde patiënten een objectieve progressie van de ziekte ervaren.

Een reductie van het risico op objectieve progressie van de ziekte werd bij de meeste groepen patiënten waargenomen, maar deze was het meest duidelijk voor patiënten met het hoogste risico op progressie van de ziekte. Voor een optimale medische strategie kunnen klinici daarom beslissen de hormonale behandeling uit te stellen, totdat er tekenen zijn van progressie van de ziekte bij patiënten met een laag risico op progressie van de ziekte, in het bijzonder bij adjuvante behandeling na radicale prostatectomie.

Er werd geen verschil waargenomen in de algehele overleving na 7,4 jaar mediane follow-up met 22,9% mortaliteit (HR=0.99; 95% CI 0.91 to 1.09). Desalniettemin waren enkele trends zichtbaar in verdere analyses van de subgroepen.

In de tabellen hieronder zijn de cijfers over progressievrije overleving en algehele overleving van patiënten met lokaal gevorderde ziekte samengevat.

Tabel 1 Progressievrije overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelgroep

Geanalyseerde populatie	Voorvallen (%) bij CASODEX patiënten	Voorvallen (%) bij placebo patiënten	Hazard ratio (95% CI)
Waakzaam afwachten	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 tot 0.73)
Radiotherapie	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 tot 0.78)
Radical prostatectomie	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 tot 0.91)

Tabel 2 Algehele overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelgroep

Geanalyseerde populatie	Sterfte (%) bij CASODEX patiënten	Sterfte (%) bij placebo patiënten	Hazard ratio (95% CI)
Waakzaam afwachten	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 tot 1.01)
Radiotherapie	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 tot 0.95)

Tabel 2 Algehele overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelgroep

Geanalyseerde populatie	Sterfte (%) bij CASODEX patiënten	Sterfte (%) bij placebo patiënten	Hazard ratio (95% CI)
Radicale prostatectomie	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 tot 1.39)

Patiënten met gelokaliseerde ziekte die alleen met CASODEX behandeld werden vertoonden geen significant verschil voor progressievrije overleving. Bij deze patiënten was er eveneens een trend naar afname in de overleving ten opzichte van placebo (HR=1.16; 95% CI 0.99 tot 1.37). Op basis hiervan wordt het voordeel/risico profiel voor het gebruik van CASODEX als ongunstig beschouwd voor deze groep patiënten.

[.....]

BIJLAGE IV

VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouders aan de volgende voorwaarden wordt voldaan :

- Er moet een nieuw farmaco-epidemiologisch onderzoek worden uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in het cardiovasculaire risico. Dit onderzoek moet gericht zijn op het inschatten van de incidentie van hartfalen, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met prostaatkanker in vergelijking met de algehele populatie. Bovendien moet het onderzoek subgroepen met prostaatkanker omvatten waarin ook degenen zijn opgenomen die met bicalutamide worden behandeld en degenen behandeld met LHRH-analoga, orchidectomie en andere hormonale therapieën. De resultaten moeten worden gemeld aan de rapporterende lidstaat en aan de nationale bevoegde instanties van de landen waar bicalutamide 150 mg is goedgekeurd.
- De uitkomst van de vierde analyse van de EPC-gegevens moet worden overgelegd aan de rapporterende lidstaat en aan de nationale bevoegde instanties van de landen waar bicalutamide 150 mg is goedgekeurd.
- Voor alle vergunninghouders geldt dat naast de standaardactiviteiten terzake van geneesmiddelenbewaking de volgende vastgestelde en mogelijke risico's extra aandacht moeten krijgen wat betreft intensievere controle en follow-up:

hartfalen

leverfalen

interstitiële longziekte

borstkanker

meldingen met betrekking tot zwangerschap van partners van patiënten die bicalutamide gebruiken.