

**ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,  
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCY, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE  
POSIADAJĄCYE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W  
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

**Podmiot odpowiedzialny**

<b><u>Państwo Członkowskie</u></b>	<b><u>Podmiot odpowiedzialny</u></b>	<b><u>Nazwa własna Nazwa</u></b>	<b><u>Moc</u></b>	<b><u>Postać farmaceutyczna</u></b>	<b><u>Droga podania</u></b>
<b>AT - Austria</b>	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>AT - Austria</b>	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>AT - Austria</b>	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>AT - Austria</b>	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>BE - Belgia</b>	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>BG - Bułgaria</b>	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>CS – Republika Czeska</b>	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>CS - Republika Czeska</b>	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
<b>CY - Cypr</b>	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>DA - Dania</b>	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>EL - Grecja</b>	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>EL - Grecja</b>	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>EL - Grecja</b>	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>EL - Grecja</b>	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>ET - Estonia</b>	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
<b>FI - Finlandia</b>	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
<b>FI - Finlandia</b>	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Peseri Trading Limited El Greco House	Bicalutamide Peseri	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatatad	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Peseri Trading Limited El Greco House	Biclad	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
<b>FI - Finlandia</b>	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FI - Finlandia</b>	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>FR - Francja</b>	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>HU - Węgry</b>	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>HU - Węgry</b>	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
<b>IS - Islandia</b>	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>IT - Włochy</b>	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>LT - Litwa</b>	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>LU - Luksemburg</b>	NV AstraZeneca S.A. 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>LV - Łotwa</b>	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>NO - Norwegia</b>	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>PL - Polska</b>	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom				
<b>PT - Portugalia</b>	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>PT - Portugalia</b>	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>PT - Portugalia</b>	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>PT - Portugalia</b>	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>RO-Rumunia</b>	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>SK - Słowacja</b>	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>SL - Słowenia</b>	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna



<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
<b>SV - Szwecja</b>	15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>UK – Wielka Brytania</b>	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Tabletka powlekana	doustna
<b>UK - Wielka Brytania</b>	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Tabletka powlekana	doustna

**ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU  
LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH BIKALUTAMID 150 mg (zob. Aneks I)

#### Kontekst

Bikalutamid jest doustnym antyandrogenem stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego. Bikalutamid w dawce 150 mg został dopuszczony do obrotu w UE w wyniku procedur krajowych i wzajemnego uznania. Zarejestrowane wskazania obejmują leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty, jako leczenie bezpośrednie, w monoterapii albo jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii. Miejscowo zaawansowany rak prostaty oznacza większe guzy lub guzy z zajęciem węzłów chłonnych, bez zmian w innych narządach.

W 2004 r. opublikowano 2 prace zawierające szczegółowe informacje na temat zaplanowanej z góry drugiej analizy w programie badań preparatu Casodex (bikalutamid) we wczesnym raku prostaty (EPC).

Te same dane zostały uwzględnione w Wielkiej Brytanii – Referencyjnym Państwie Członkowskim (RPCz) w procedurze wzajemnego uznania w 2003 r. RPCz uznało wówczas, że preparatu Casodex (bikalutamid) w dawce 150 mg nie należy stosować w leczeniu ograniczonego do narządu raka gruczołu krokowego. Uznano jednak, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny u wybranych pacjentów z „miejscowo zaawansowanym” rakiem gruczołu krokowego, w leczeniu bezpośrednim, w monoterapii albo jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii. Punkt 5.1 ChPL został zmieniony w celu uwzględnienia informacji, że optymalną strategią leczenia pacjentów z małym ryzykiem progresji choroby, szczególnie w leczeniu uzupełniającym po radykalnej prostatektomii, może być odłożenie leczenia hormonalnego do czasu wystąpienia oznak progresji choroby.

Po przeprowadzeniu w 2004 r. własnej oceny tych danych oraz ze względu na wynikające z niej obawy dotyczące stosunku korzyści do ryzyka dla bikalutamidu w dawce 150 mg w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, w sierpniu 2005 r. belgijskie władze rejestracyjne zawiesiły krajowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Casodex (bikalutamid) w dawce 150 mg.

W świetle obaw o bezpieczeństwo i skuteczność bikalutamidu w dawce 150 mg, właściwy krajowy organ Belgii uznał, że w interesie zdrowia publicznego leży przeprowadzenie nowej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W związku z tym, w dniu 27 lipca 2006 r. Belgia skierowała sprawę do rozpatrzenia przez CHMP na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami.

We wniosku wskazano następujące 4 kwestie dotyczące programu badawczego wczesnego leczenia raka gruczołu krokowego:

- brak przewagi ogólnego przeżycia w porównaniu do zdarzeń niepożądanych w „miejscowo zaawansowanym raku prostaty”;
- kwestie statystyczne dotyczące wielokrotności;
- standard opieki w grupach placebo w odpowiednich badaniach;
- liczba zgonów z powodu niewydolności serca.

W oparciu o wskazane problemy wnioskodawcy/podmiotowi odpowiedzialnemu zadano następujące pytania w ramach skonsolidowanej listy pytań CHMP:

- 1/ Jak firma uzasadnia wskazanie do stosowania bikalutamidu w dawce 150 mg w miejscowo zaawansowanym raku prostaty w świetle braku statystycznie istotnej przewagi ogólnego przeżycia oraz ważnych działań niepożądanych?
- 2/ Jak firma uzasadnia brak korekty na testy wielokrotności w analizie wyników EPC?

- 3/ Jak firma uzasadnia, że grupa placebo nie otrzymała odpowiedniego leczenia zgodnie z aktualnym standardem opieki i dlaczego nie uwzględniono tego w analizie wyników EPC?
- 4/ Jak firma może wykluczyć jakąkolwiek rolę bikalutamidu w dawce 150 mg w zwiększonej umieralności z powodu niewydolności serca w grupie preparatu Casodex w badaniu EPC?

Postępowanie wyjaśniające dotyczyło wszystkich produktów leczniczych zawierających bikalutamid w dawce 150 mg posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak również dla których złożono wnioski o dopuszczenie do obrotu. Ponadto, postępowanie wyjaśniające dotyczyło jedynie wskazania do stosowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego w oparciu o program kliniczny Wczesnego Raka Gruczołu Krokowego (EPC) i sformułowań zawartych punkcie 4.1 i 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Pozostałe zagadnienia z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz inne wskazania dla bikalutamidu 150 mg, zatwierdzone w niektórych krajach członkowskich Unii Europejskiej nie były przedmiotem postępowania wyjaśniającego.

#### Kwestie dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Gdy ponad 8 lat temu rozpoczęto program EPC, jego celem było udokumentowanie korzyści z wczesnego leczenia bikalutamidem w porównaniu z placebo w monoterapii lub jako leczenie uzupełniające zabieg chirurgiczny lub radioterapię. Brak szerokiego porozumienia w odniesieniu do standardowego leczenia raka prostaty sprawia, że prowadzenie badań jest bardzo trudne. Badanie EMC miało charakter empiryczny, tzn. porównano w nim ogólnie Casodex (bikalutamid) do standardowego leczenia w każdym z biorących udział regionów.

Stwierdzono, że ogólnie nie występują statystycznie istotne korzyści dotyczące ogólnego przeżycia w miejscowo zaawansowanym raku prostaty. Jednak wynik badania był dodatni w odniesieniu do kryterium oceny, jakim był podstawowy okres przeżycia bez progresji choroby, zarówno ogółem, jak i w podgrupie z chorobą miejscowo zaawansowaną.

W chwili pierwszego dopuszczenia do obrotu dla wskazania dotyczącego leczenia wczesnego raka prostaty, dane na temat przeżywalności ogólnej były zbyt ograniczone, aby możliwa była ich analiza; jednak uzasadniona byłaby późniejsza analiza tego samego kryterium w tych samych podgrupach, przy czym występują korzystne tendencje w odniesieniu do przeżywalności ogólnej u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą otrzymujących preparat Casodex (bikalutamid) w monoterapii, jak też u pacjentów leczonych także radioterapią.

Jeżeli chodzi o poruszoną kwestię wielokrotności, uważa się za właściwe przeprowadzenie oceny podgrup ze statystycznego punktu widzenia, gdyż pomogły one zawęzić wskazanie do pacjentów z korzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka dla bikalutamidu w dawce 150 mg. Są to ponadto grupy niearbitralne, ale są one nieodłącznie związane z proponowanym wskazaniem, odpowiadają metodzie klasyfikacji, leczenia i badania raka prostaty, a wyniki są zgodne z przewidywaniami. Intuicyjnie można stwierdzić, że w przypadku pacjentów z korzystnym rokowaniem, u których stosowano także leczenie z zamiarem wyleczenia, dołączenie bikalutamidu może przynosić mniej korzyści niż u innych pacjentów. Ponadto, korzyści dotyczące przeżywalności zaobserwowane u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem otrzymujących radioterapię wydają się zgodne z obserwacjami z wcześniejszych badań, a działanie synergiczne z radioterapią jest prawdopodobne. Trudno jest zebrać dane na temat przeżywalności ogólnej u pacjentów z wczesnym rakiem prostaty ze względu na skryty przebieg tej choroby. Z tych względów CHMP uznał, że wyniki dotyczące okresu przeżycia bez progresji choroby są ważne i mogą być uwzględnione z merytorycznego punktu widzenia. Progresja choroby może być związana z problemami takimi jak bolesne przerzuty do kości, ucisk rdzenia, złamania patologiczne i zablokowanie moczu. Wyniki dotyczące PFS są ponownie podane poniżej:

Okres przeżycia bez progresji choroby w miejscowo zaawansowanej chorobie według podgrupy leczenia

<i>Analizowana populacja</i>	<i>Zdarzenia (%) u pacjentów otrzymujących Casodex</i>	<i>Zdarzenia (%) u pacjentów otrzymujących placebo</i>	<i>Hazard względny (95% CI)</i>
<i>Uważna obserwacja</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 do 0,73)
<i>Radioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 do 0,78)
<i>Radykalna prostatektomia</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 do 0,91)

W szczególności wystąpiła statystycznie istotna i znacząca klinicznie poprawa okresu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty, którzy otrzymywali preparat Casodex (bikalutamid) w porównaniu z placebo (58% w porównaniu z 69% osób z progresją wśród pacjentów, u których nie wykonywano uzupełniającego zabiegu chirurgicznego lub radioterapii).

Korzyści stanowią zazwyczaj funkcję progresji ryzyka, a u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą korzyści są zredukowane po operacji lub w przypadkach, gdy radioterapia może z dużym prawdopodobieństwem doprowadzić do wyleczenia.

Co się tyczy odpowiedniości leczenia w grupie placebo w badaniach EPC, biorąc pod uwagę fakt, iż w chwili rozpoczęcia tych badań nie istniał szeroko uzgodniony standard leczenia miejscowo zaawansowanego raka prostaty (co nadal ma miejsce), empiryczny projekt badań, w których porównywano preparat Casodex (bikalutamid) w dawce 150 mg lub placebo podawane jako uzupełnienie „standardowej opieki” można uznać za odpowiedni. Żadne z badań EPC nie wymagało wstrzymania leczenia u pacjentów w grupie placebo do czasu wystąpienia progresji klinicznej. Mediana poziomu PSA w chwili rozpoczęcia aktywnego leczenia w każdej podgrupie wynosiła powyżej poziomu progowego określonego w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU).

Wyniki te należy oczywiście rozpatrywać w świetle dobrze znanych problemów dotyczących tolerancji preparatu Casodex (bikalutamidu). Szczególną uwagę należy zwrócić na ginekomastię i ból gruczołów piersiowych (głównie w pierwszym roku przyjmowania); u wielu pacjentów objawy te można skutecznie leczyć. W badaniach klinicznych nasilenie tych objawów było znaczne u około 5% pacjentów. Ginekomastia może nie ustąpić samoistnie po przerwaniu leczenia, szczególnie gdy było ono stosowane przez długi czas. Wytyczne EAU sugerują stosowanie profilaktycznego napromieniania piersi, tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy w celu leczenia tych objawów, choć nie zawsze wskazanie to jest zarejestrowane w przypadku tych metod.

Wymagane dodatkowe analizy danych z badań EPC potwierdzają podwyższenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca (jednak bez ogólnego zwiększonego ryzyka dotyczącego układu sercowo-naczyniowego), zwiększenie ryzyka objawów ze strony układu moczowo-płciowego (w tym ginekomastii i bólu gruczołów piersiowych), głównie w pierwszym roku przyjmowania leku, a ponadto wskazują na niewystępowanie działań niepożądanych dotyczących incydentów zakrzepowo-zatorowych w okresie obserwacji (co potwierdził schemat zdarzeń niezgodny z działaniami hormonalnymi). Nie odnotowano danych wskazujących na ogólny wzrost umieralności.

Jeżeli chodzi o umieralność z powodu niewydolności serca, podmioty odpowiedzialne przedstawiły ograniczoną ilość nowych danych zgromadzonych od czasu ostatniej oceny tej kwestii, mianowicie wyniki dodatkowego badania klinicznego, uaktualniony przegląd literatury oraz uaktualniony przegląd bazy danych na temat bezpieczeństwa. Liczba przypadków była stosunkowo niewielka, nie wystąpił spójny schemat zgonów z powodu niewydolności serca w dłuższym okresie czasu, jak również występowały pewne wątpliwości związane z wyborem takiego kryterium jako przyczyny zgonów. Nie można jednak wykluczyć związku przyczynowego z zastosowaniem bikalutamidu.

Choć schemat zdarzeń niepożądanych przemawia przeciwko roli podwyższonego poziomu estrogenów, to jednak wiadomo, że mięsień sercowy posiada receptory androgenowe, na które może mieć wpływ długotrwałe wyeliminowanie androgenów. Jednak liczba przypadków była stosunkowo mała; nie wystąpiła też wyraźna zależność czasowa.

U większości pacjentów z niewydolnością serca występowały czynniki ryzyka w chwili rozpoczęcia badania, a we wszystkich zgonach przypisanych niewydolności serca ocena badaczy dotycząca przyczynowości brzmiała „niezwiązane”. W przypadku zgonów z powodu niewydolności serca wiadomo, że przypisanie przyczyny zgonu jest mało wiarygodne; wykonano też bardzo niewiele badań sekcyjnych.

Ze względu na niewielką liczbę odpowiednich pacjentów nie można było wyciągnąć wniosków na temat wpływu tamoksyfenu lub radioterapii na układ sercowo-naczyniowy, bądź na temat tego, czy ekspozycja na tamoksyfen wykazywała synergiczny wpływ na skuteczność. Nie było jednak możliwe całkowite wykluczenie wpływu incydentów zakrzepowo-zatorowych na zwiększoną umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Nadal potrzebne są dodatkowe badania zachorowalności i umieralności dotyczącej układu sercowo-naczyniowego. Nowe badanie farmakoepidemiologiczne zostanie rozpoczęte w ramach uzgodnionego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) – inicjatywy podjętej po wydaniu opinii, mającej na celu dokładniejsze wyjaśnienie ryzyka dotyczącego układu sercowo-naczyniowego. Celem tego badania jest oszacowanie częstości występowania niewydolności serca oraz zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w porównaniu z populacją ogólną. Co więcej, podgrupy pacjentów w tym badaniu będą obejmowały także osoby przyjmujące preparat Casodex (bikalutamid), a także osoby leczone analogami LHRH, orchidektomią i innymi metodami leczenia hormonalnego.

Przedstawiona zostanie także czwarta analiza danych EPC, gdy tylko będzie ona dostępna.

Podsumowując, dane na temat niewydolności serca nadal stwarzają obawy i są nieprzekonujące, lecz nie mają one istotnego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Jednak dane te potwierdzają stanowisko Komitetu, że wskazanie należy ograniczyć do wybranych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty, u których występuje duże ryzyko progresji choroby.

Sposób identyfikacji takich pacjentów mógłby być oparty na kryteriach takich jak poziom PSA, wynik w skali Gleasona lub stadium zaawansowania choroby. Bardziej swoista populacja docelowa jest trudna do zdefiniowania na podstawie danych EPC, a ogólne określenie „zwiększone ryzyko” lepiej pasuje do różnic w miejscowych praktykach oraz nieuniknionych zmian w standardzie leczenia, jak też uwzględnia wiele zmiennych występujących u poszczególnych pacjentów, które mogą przyczyniać się do ryzyka progresji. Pacjenci i klinicyści powinni podejmować indywidualne decyzje dotyczące najodpowiedniejszego leczenia, rozważając aspekty skuteczności i tolerancji wszystkich dostępnych metod leczenia, wszystkie występujące czynniki ryzyka progresji choroby, jak też uwzględniając tryb życia pacjenta. W punkcie 5.1 ChPL zawarta jest informacja, że u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą „Zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby (...) najbardziej wyraźne było w grupie pacjentów z dużym ryzykiem progresji choroby. Zatem klinicyści mogą uznawać, że optymalną strategią medyczną dla pacjenta z małym ryzykiem progresji choroby, szczególnie w leczeniu uzupełniającym po radykalnej prostatektomii, może być odłożenie terapii hormonalnej do czasu wystąpienia oznak progresji choroby”. W punkcie 5.1 ChPL znajduje się streszczenie wyników dotyczących skuteczności z badania EPC.

## **PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **Zważywszy, że**

- Komitet dokonał rozpoznania kwestii skierowanej na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami w sprawie produktów leczniczych zawierających bikalutamid w dawce 150 mg;

- Komitet uznał, że bicalutamid w dawce 150 mg jest skuteczny w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka prostaty; jednak CHMP uznał, że wskazanie do stosowania należy ograniczyć do leczenia pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka progresji choroby;
- w świetle dostępnych CHMP uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem bicalutamidu w dawce 150 mg i niewydolnością serca, w związku z czym konieczne są dodatkowe badania zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W celu wyjaśnienia tej kwestii zostanie przeprowadzone nowe badanie epidemiologiczne w ramach uzgodnionego Planu Zarządzania Ryzykiem.
- CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających bicalutamid w dawce 150 mg w uzgodnionym ograniczonym wskazaniu jest korzystny.

W związku z tym CHMP zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych oraz udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich wniosków wskazanych w Aneksie I do opinii, zgodnie ze zmianami w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego, przedstawionymi w Aneksie III do opinii.

### **ANEKS III**

#### **ZMIANY W STRESZCZENIU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Uwaga: niniejszy Aneks III (Zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego) jest identyczny z dokumentem załączonym do decyzji Komisji dotyczącym procedury arbitrażu na podstawie art. 31 dla produktów leczniczych zawierających bikalutamid 150 mg. Tekst obowiązywał w tym czasie.**

**Po podjęciu przez Komisję decyzji właściwe organy państw członkowskich dokonają stosownej aktualizacji Aneksu III. Aneks III niekoniecznie przedstawia zatem obowiązujący obecnie tekst**



**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO  
ZMIANY W TREŚCI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO  
ZAWIERAJĄCEGO 150 MG BIKALUTAMIDU**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

[.....]

[Nazwa własna] 150 mg jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego w monoterapii lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii u pacjentów z dużym ryzykiem progresji choroby (patrz punkt 5.1).

[.....]

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

[.....]

Produkt Casodex (bikalutamid) 150 mg był badany w leczeniu pacjentów z ograniczonym do narządu (T1-T2, N0 lub NX, M0) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4, każde N, M0; T1-T2, N+, M0) rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, w 3 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych z udziałem 8113 pacjentów, poddanych łącznej analizie, gdzie Casodex był stosowany jako pierwszy rzut leczenia (leczenie hormonalne) lub jako leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii lub radioterapii (pierwotne naświetlanie strumieniem zewnętrznym). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 7,4 roku, u 27,4% wszystkich pacjentów otrzymujących Casodex i 30,7% pacjentów otrzymujących placebo, stwierdzono obiektywną progresję choroby.

Zmniejszenie ryzyka obiektywnej progresji choroby było obserwowane w większości grup pacjentów, jednak najbardziej wyraźne było w grupie pacjentów z dużym ryzykiem progresji. W związku z tym, pozostaje do decyzji lekarza prowadzącego wybranie najlepszego sposobu leczenia dla pacjenta, u którego występuje małe ryzyko progresji choroby, szczególnie u pacjentów po radykalnej prostatektomii decyzja może być odroczone do wystąpienia objawów świadczących o progresji choroby.

Nie zaobserwowano różnic w ogólnym przeżyciu przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 7,4 roku i śmiertelności wynoszącej 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 do 1,09). Jednakże, w dalszych analizach podgrup obserwowano pewne tendencje.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 1 Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup.

<b>Populacja analizowana</b>	<b>Zdarzenia (%) w grupie pacjentów leczonych produktem Casodex</b>	<b>Zdarzenia (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo</b>	<b>Współczynnik ryzyka (95% CI)</b>
<i>Baczna obserwacja</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 to 0,73)
<i>Radioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 to 0,78)
<i>Radykalna prostatektomia</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 to 0,91)

Tabela 2 Przeżycie całkowite u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, analiza podgrup.

<b>Populacja analizowana</b>	<b>Liczba zgonów (%) w grupie pacjentów leczonych produktem Casodex</b>	<b>Liczba zgonów (%) w grupie pacjentów otrzymujących placebo</b>	<b>Współczynnik ryzyka (95% CI)</b>
<i>Baczna obserwacja</i>	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 to 1,01)
<i>Radioterapia</i>	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 to 0,95)
<i>Radykalna prostatektomia</i>	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 to 1,39)

W grupie pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną, otrzymujących produkt Casodex w monoterapii, nie było znamiennej różnicy w przeżyciu wolnym od progresji choroby. W tej grupie pacjentów obserwowano tendencję do zmniejszonego przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR=1,16, 95% CI 0,99 do 1,37). W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktu Casodex w tej grupie pacjentów, nie jest korzystny.

[.....]

**ANEKS IV**

**WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Właściwe organy krajowe (NCA), koordynowane przez Referencyjne Państwo Członkowskie (RPCz), zapewnią, że podmioty odpowiedzialne spełnią następujące warunki:

- Należy rozpocząć nowe badanie/ badania farmakoepidemiologiczne w celu dokładniejszego wyjaśnienia ryzyka sercowo-naczyniowego. Celem tego badania powinno być oszacowanie częstości występowania niewydolności serca oraz chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z rakiem prostaty w porównaniu z populacją ogólną. Co więcej, w badaniu powinny także występować podgrupy pacjentów z rakiem prostaty przyjmujących bikalutamid, a także leczonych analogami LHRH, orchidektomią i innymi metodami leczenia hormonalnego. Wyniki należy przedstawić RPCz i NCA w krajach, gdzie bikalutamid w dawce 150 mg jest dopuszczony do obrotu.
- Wyniki czwartej analizy danych EPC należy przedstawić RPCz i NCA w krajach, w których bikalutamid w dawce 150 mg jest dopuszczony do obrotu.
- W przypadku wszystkich podmiotów odpowiedzialnych, oprócz rutynowych działań związanych z nadzorem farmaceutycznym, zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia wskazane jako kwestie wymagające monitorowania i obserwacji powinny obejmować:

niewydolność serca

niewydolność wątroby

chorobę śródmiąższową płuc

raka piersi

doniesienia o ciąży u partnerek pacjentów przyjmujących bikalutamid