

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN SAMT SÖKANDE OCH
INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
MEDLEMSSTATERNA**

Innehavare av godkännande för försäljning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
AT - Österrike	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
AT - Österrike	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
AT - Österrike	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
AT - Österrike	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
BE - Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
BG - Bulgarien	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
CS - Tjeckien	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
CS - Tjeckien	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
CY - Cypern	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
DA - Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
EL - Grekland	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
EL - Grekland	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
EL - Grekland	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
EL - Grekland	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
ET - Estland	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
FI - Finland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
FI - Finland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FI - Finland	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
FR - Frankrike	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
HU - Ungern	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
HU - Ungern	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
IS - Island	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	filmdragerad tablett	oral användning
IT - Italien	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
LT - Litauen	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
LV - Lettland	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
NO - Norge	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	filmdragerad tablett	oral användning
PL - Polen	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
PT - Portugal	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edificio 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edificio 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
RO-Rumänien	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
SK - Slovakien	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
SL - Slovenien	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
SV - Sverige	15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
UK - Storbritannien	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning
UK - Storbritannien	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	filmdragerad tablett	oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÅKEMEDEL INNEHÅLLANDE 150 MG BICALUTAMID (se bilaga I)

Bakgrund

Bicalutamid är en oral antiandrogen som används för behandling av prostatacancer. Bicalutamid 150 mg marknadsförs inom EU i enlighet med nationella förfaranden och förfaranden för ömsesidigt erkännande. Godkända indikationer för Bicalutamid omfattar behandling av patienter med lokalt avancerad prostatacancer, som omedelbar behandling antingen separat eller som adjuvant till behandling med radikal prostatektomi eller radioterapi. Med lokalt avancerad prostatacancer avses stora tumörer eller tumörer som spridits till lymfkörtlarna men inte till andra organ.

År 2004 offentliggjordes två publikationer med uppgifter om en planerad andra analys av studieprogrammet för Casodex (bicalutamid) för tidig prostatacancer (Early Prostate Cancer, EPC).

Dessa data behandlades år 2003 även av Storbritannien som var referensmedlemsstat (RMS) för förfarandet för ömsesidigt erkännande. Vid det tillfället kom RMS fram till att Casodex (bicalutamid) 150 mg inte borde användas vid behandling av lokal prostatacancer, men man kom samtidigt fram till att förhållandet mellan nytta och risk förblev positivt för utvalda patienter med "lokalt avancerad" prostatacancer, som omedelbar behandling antingen separat eller som adjuvant till behandling med radikal prostatektomi eller radioterapi. Avsnitt 5.1 i produktresumén ändrades så att den kom att inkludera en anmärkning om att den bästa medicinska strategin för patienter med låg risk för sjukdomsprogression, särskilt om den används som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, skulle kunna vara att vänta med hormonbehandling tills tecken på sjukdomsprogression visade sig.

Efter sin egen granskning av dessa data 2004 och på grund av sina därav uppkomna farhågor om förhållandet mellan nytta och risk för bicalutamid 150 mg för patienter med lokalt avancerad prostatacancer beslöt den belgiska tillsynsmyndigheten i augusti 2005 att återkalla det nationella godkännandet för försäljning för Casodex (bicalutamid) 150 mg.

Mot bakgrund av farhågorna med avseende på säkerhet och effekt för bicalutamid 150 mg ansåg den nationella behöriga myndigheten (NCA) i Belgien att det låg i folkhälsans intresse att genomföra en ny bedömning av förhållandet mellan nytta och risk. Därför hänsköt Belgien den 27 juli 2006 frågan till CHMP enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse.

De fyra frågor som tas upp i hänskjutningsförfarandet avser analyser av EPC-studieprogrammet:

- Avsaknaden av en övergripande fördel i termer av total överlevnad i förhållande till biverkningar vid "lokalt avancerad prostatacancer".
- Statistiska problem beträffande multiplicitet.
- Vårdstandard för placebogrupperna i de relevanta studierna.
- Antalet dödsfall på grund av hjärtsvikt.

På grundval av de farhågor som framförts ställdes följande frågor till sökandena/innehavarna av godkännande för försäljning som en del av CHMP:s konsoliderade lista med frågor (svaren på dessa frågor ligger till grund för CHMP:s omprövning av förhållandet mellan risk och nytta):

- 1/ Hur motiverar företaget indikationen 150 mg bicalutamid för lokalt avancerad prostatacancer när man känner till att det inte finns någon statistiskt signifikant skillnad med avseende på total överlevnad samtidigt som biverkningarna är betydande?
- 2/ Hur motiverar företaget att det inte finns någon justering för multiplicitet i analysen av EPC-studiens resultat?
- 3/ Hur motiverar företaget att placebogrupperna inte fick adekvat behandling enligt gällande vårdstandarder och varför tar man inte hänsyn till detta i analysen av EPC-studiens resultat?
- 4/ Hur kan företaget utesluta att bicalutamid 150 mg inte har spelat någon roll för den förhöjda mortaliteten på grund av hjärtsvikt i EPC-studiens Casodex-grupp?

Detta hänskjutningsförfarande omfattade samtliga pågående ansökningar om godkännande för försäljning och existerande godkännanden för försäljning för medicinska produkter innehållande 150 mg bicalutamid. Vidare omfattade hänskjutningsförfarandet enbart indikationen för lokalt avancerad prostatacancer baserat på EPC-studieprogrammet, och direkt relaterade texter i avsnitt 4.1 och 5.1 i produktresumén. Övriga delar i produktresumén eller övriga godkända indikationer för bicalutamid 150 mg omfattades inte av hänskjutningsförfarandet.

Överväganden med avseende på förhållandet mellan nytta och risk

När EPC-programmet initierades för mer än åtta år sedan var syftet att dokumentera fördelarna med tidig bicalutamidbehandling jämfört med placebo som monoterapi eller adjuvant behandling till operation eller radioterapi. Bristen på konsensus om vårdstandard gör det svårt att studera tidig prostatacancer. Studien var empirisk, dvs. en allmän jämförelse mellan Casodex (bicalutamid) och vårdstandarden i respektive region.

Det medges att det inte finns någon statistiskt signifikant fördel med avseende på antalet överlevande vid lokalt avancerad prostatacancer. Däremot var studien positiv vad beträffar det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad, både på det hela taget och för undergrupperna med lokalt avancerad prostatacancer.

När indikationen tidig prostatacancer godkändes första gången var data för antalet överlevande alltför ofullständiga för att det skulle vara möjligt att göra en analys. Däremot är det rimligt att senare analysera detta effektmått i samma undergrupper och det finns gynnsamma tendenser med avseende på total överlevnad för patienter med lokalt avancerad sjukdom som endast får Casodex (bicalutamid), och för patienter som dessutom behandlas med radioterapi.

Vad gäller den fråga om multiplicitet som har väckts anses det lämpligt att betrakta undergrupperna ur ett statistiskt perspektiv eftersom det har bidragit till att det har varit möjligt att begränsa indikationen till patienter med ett fördelaktigare nytta/risk-förhållande för bicalutamid 150 mg. Dessa undergrupper är inte godtyckliga utan implicita i den föreslagna indikationen och motsvarar det sätt på vilket prostatacancer klassificeras, behandlas och studeras. Resultaten överensstämmer dessutom med vad som kan förväntas. Det förefaller intuitivt att den fördel som kan uppnås genom att lägga till bicalutamid kan vara mindre för patienter med god prognos som dessutom har fått kurativ behandling än för andra patienter. Dessutom förefaller den fördel som observerats hos patienter med lokalt avancerad sjukdom som fått radioterapi stämma överens med vad som konstaterats vid tidigare studier och en synergieffekt med radioterapi förefaller rimlig. Det är svårt att få fram data för total överlevnad för patienter med tidig prostatacancer på grund av dess lömska förlopp. Därför anser CHMP att resultaten för progressionsfri överlevnad är viktiga och bör tas med vid en bedömning. Sjukdomsprogression kan vara förknippat med problem som smärtsamma benmetastaser, ryggradskompression, patologiska frakturer och urinstämma. Resultaten för progressionsfri överlevnad återges nedan:

Progressionsfri överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom efter behandlingsundergrupp

<i>Analyspopulation</i>	<i>Händelser (%) för Casodex-patienter</i>	<i>Händelser (%) för placebopatients</i>	<i>Risikförhållande (95 % CI)</i>
<i>Expektans</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49–0,73)
<i>Radioterapi</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40–0,78)
<i>Radikal prostatektomi</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61–0,91)

Särskilt viktigt är att det finns en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring av progressionsfri överlevnad för patienterna med lokalt avancerad prostatacancer som får Casodex (bicalutamid) jämfört med placebo (58 procent mot 69 procent hos patienter som inte fick adjuvant operation eller radioterapi).

Nytta är vanligtvis en funktion av riskprogression och hos patienter med lokalt avancerad sjukdom minskar nyttan efter operation eller i fall då det är sannolikt att radioterapi kan vara kurativ.

Vad beträffar lämpligheten av den behandling som placebogrupper fick i EPC-studierna anses det, med hänsyn till att det då dessa studier inleddes inte fanns någon allmänt omfattad standard för vård vid lokalt avancerad prostatacancer (något som fortfarande är fallet), att den empiriska utformningen av studierna som jämförde Casodex (bicalutamid) 150 mg eller placebo när de gavs som ett komplement till ”standardvård” var rimlig. Inte i någon av provningarna inom EPC-studierna tillråddes det att patienter i placebogruppen skulle nekas behandling i väntan på klinisk progression. Medianvärdena för PSA-nivåer när den aktiva behandlingen inleddes för varje undergrupp låg ovanför de tröskelvärden som används i den aktuella riktlinjen från European Association of Urology (EAU).

Dessa resultat skall naturligtvis vägas mot välkända frågor vad gäller tolerabilitet för Casodex (bicalutamid). Gynekomasti och ömhet i bröstet har framhållits (mest under det första året av medicineringsen) och kan hanteras för många patienter. I de kliniska studierna var detta allvarligt för omkring 5 procent av patienterna. Det är inte säkert att gynekomasti går tillbaka sedan behandlingen upphört, särskilt om den var långvarig. I EAU:s riktlinjer föreslås att dessa symptom skall hanteras med profylaktisk strålning av bröstet, tamoxifen eller aromatashämmare, trots att de inte är godkända för denna användning.

De begärda kompletterande analyserna av data från provningarna inom EPC-studierna bekräftar en förhöjd risk för dödsfall klassificerade som hjärtsvikt (dock utan någon generell överrisk i det kardiovaskulära systemet), en förhöjd risk för urogenitala symptom (inklusive gynekomasti och ömhet i bröstet) huvudsakligen under det första året av medicineringsen, och pekar vidare på frånvaron av negativ inverkan på tromboemboliska händelser under uppföljningen (vilket stöds av ett händelsemönster som är oförenligt med hormonella effekter). Det fanns inte några tecken på överdödighet totalt sett.

Med avseende på dödlighet på grund av hjärtsvikt har innehavarna av godkännande för försäljning inkommit med en begränsad uppsättning nya data sedan denna fråga senast var föremål för bedömning. Dessa nya data består av resultaten från ytterligare en klinisk studie, en uppdaterad litteraturgenomgång och en uppdaterad granskning av deras säkerhetsdatabas. Det berörda antalet patienter är relativt litet, det finns inte något tydligt mönster för dödsfall på grund av hjärtsvikt på längre sikt och det finns ett visst mått av bristande tillförlitlighet vad gäller att peka ut detta som dödsorsak. Ett samband med bicalutamid kan dock inte uteslutas.

Även om mönstret av biverkningar talar emot att förhöjda östrogennivåer skulle spela någon roll så är det känt att det finns androgenreceptorer i myokardiet som kan påverkas av långvarig androgendeprivation. Antalet fall är emellertid relativt litet och det finns inte något tydligt temporalt samband.

För majoriteten av patienter med hjärtsvikt fanns det samvarierande (confounding) faktorer när studien inleddes, och undersökarnas bedömning av orsakssambanden för alla dödsfall som tillskrivits hjärtsvikt var ”samband saknas”. Vad dödsfall i hjärtsvikt beträffar är det känt att det ofta inte går att lita på den angivna dödsorsaken och mycket få obduktioner har genomförts.

På grund av det begränsade antalet relevanta patienter var det inte möjligt att dra några slutsatser huruvida tamoxifen eller radioterapi hade bidragit till de kardiovaskulära resultaten, eller om exponering för tamoxifen hade någon synergieffekt på effekten. Det är dock inte möjligt att helt och hållet ”utesluta” tromboemboliska händelser som bidragande förklaring till förhöjd kardiovaskulär mortalitet.

Behovet av fler studier av kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet kvarstår. En ny farmakoepidemiologisk studie kommer att genomföras som ett led i en överenskommen riskhanteringsplan (Risk Management Plan, RMP), ett åtagande efter yttrandet för att få en bättre förståelse av kardiovaskulära risker. Syftet med studien är att bedöma förekomsten av hjärtsvikt, kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet hos patienter med prostatacancer jämfört med befolkningen i allmänhet. Studien kommer dessutom att omfatta undergrupper med prostatacancer: de som får

Casodex (bicalutamid) och de som behandlas med LHRH-analoger, orkidektomi och andra hormonbehandlingar.

Den fjärde analysen av EPC-data kommer också att lämnas in när den är färdig

Avslutningsvis utgör data för hjärtsvikt även fortsättningsvis ett bekymmer och kan inte läggas till grund för definitiva slutsatser. Samtidigt ändrar de inte förhållandet mellan nytta och risk hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer på ett signifikant sätt. Sammantaget stödjer dessa data kommitténs ståndpunkt att indikationen bör begränsas till utvalda patienter med lokalt avancerad prostatacancer och hög risk för sjukdomsprogression.

Sådana patienter skulle kunna identifieras på grundval av kriterier som PSA-värden, Gleason-tal och sjukdomsstadium. Det är svårt att definiera en smalare målgrupp utifrån data från EPC-studien och den generella termen ”hög risk” är bättre lämpad att rymma stora skillnader i lokal praxis och oundvikliga förändringar av vårdstandarder och samtidigt ta hänsyn till de många variabler hos den enskilde patienten som kan bidra till risken för progression. Patienter och kliniker bör komma fram till vilken behandling som är lämpligast i varje enskilt fall och diskutera aspekter som rör effekt och tolerabilitet för alla tillgängliga behandlingar, samtliga möjliga riskfaktorer för sjukdomsprogression, samt ta hänsyn till patientens livsstil. Produktresumén har ändrats i enlighet med detta och i avsnitt 5.1 i produktresumén sägs att för patienter med lokalt avancerad sjukdom var ”minskningen av risken för objektiv sjukdomsprogression /.../ mest uppenbar för patienter med högre risk för sjukdomsprogression. Därför kan kliniker besluta att den bästa medicinska strategin för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, särskilt i en situation med adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonbehandling tills tecken visar sig på att sjukdomen progredierar.” Avsnitt 5.1 i produktresumén innehåller också en sammanfattning av effektresultaten från EPC-studien.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

CHMP rekommenderar att godkännanden för försäljning för de läkemedel som anges i bilaga I till yttrandet för vilka ändring av relevanta avsnitt i produktresuméerna anges i bilaga III till yttrandet skall bibehållas och att godkännanden för försäljning för de användningar som anges i bilaga I till yttrandet skall beviljas med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet avseende läkemedel innehållande bicalutamid 150 mg i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse.
- Kommittén kom fram till att bicalutamid 150 mg är effektivt vid behandling av lokalt avancerad prostatacancer. CHMP ansåg dock att den terapeutiska indikationen bör begränsas till behandling av patienter med hög risk för sjukdomsprogression.
- Mot bakgrund av tillgängliga data kom CHMP fram till att det inte kan uteslutas att det kan finnas ett samband mellan användning av bicalutamid 150 mg och hjärtsvikt och kommittén kom därför fram till att behovet av fler studier av kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet kvarstår. En ny epidemiologisk studie kommer att genomföras som ett led i en överenskommen riskhanteringsplan för att behandla denna fråga.
- CHMP kom fram till att förhållandet mellan nytta och risk för läkemedel innehållande 150 mg bicalutamid i den överenskomna begränsade indikationen är gynnsamt.

BILAGA III

ÄNDRINGAR I PRODUKTRESUMÉ

Obs: Denna bilaga III (Ändringar i produktresumé) är den som bifogades kommissionens beslut om detta hänskjutande enligt artikel 31 för läkemedel innehållande 150 mg bicalutamid. Texten var giltig vid den tidpunkten.

Efter kommissionens beslut kommer behöriga myndigheter i medlemsstaterna att i förekommande fall uppdatera bilaga III. Därför kan det hända att bilaga III inte stämmer med den aktuella texten.

ÄNDRINGAR ATT INKLUDERA I RELEVANTA AVSNITT I PRODUKTRESUMÉ FÖR LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE BICALUTAMID 150 MG

4.1 Terapeutiska indikationer

[.....]

[Läkemedlets namn] 150 mg är indicerat antingen som monoterapi eller som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi eller kurativt syftande strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se sektion 5.1).

[.....]

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

[.....]

Casodex (bicalutamid) 150 mg studerades vid behandling av patienter med lokaliserad (T1-T2, N0 eller NX, M0) eller lokalt avancerad (T3-T4, alla N, M0; T1-T2, N+, M0) icke-metastaserande prostatacancer i en kombinerad analys av 3 placebokontrollerade, dubbel-blinda studier på 8113 patienter, där Casodex gavs som omedelbar hormonbehandling eller som adjuvant behandling till radikal prostatektomi eller kurativt syftande strålbehandling. Vid uppföljning efter i median 7,4 år observerades objektiv sjukdomsprogress hos 27,4 % respektive 30,7 % av alla Casodex- och placebobehandlade patienter.

En minskning i risken för objektiv sjukdomsprogression observerades hos de flesta patientgrupperna, men den var tydligast hos de med störst risk för sjukdomsprogression. Behandlande läkare kan därför besluta att den optimala medicinska behandlingen för en patient med låg risk för sjukdomsprogression, framförallt vid insättning av adjuvant behandling efter radikal prostatektomi, kan vara att avvakta med hormonell behandling till dess att tecken på sjukdomsprogression uppstår.

Ingen generell skillnad i överlevnad sågs vid uppföljning efter i median 7,4 år med 22,9 % mortalitet (RR=0,99; 95 % KI 0,91 till 1,09). Vid analys av olika behandlingsgrupper var dock vissa överlevnadstrender tydliga.

Progressionsfri överlevnad och total överlevnad för patienter med lokalt avancerad sjukdom finns i följande tabeller:

Tabell 1 Progressionsfri överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Fall (%) av Casodex patienter	Fall (%) av placebopatienter	Relativ risk (95% KI)
Exspektansgrupp	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 till 0,73)
Strålbehandling	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 till 0,78)
Radikal prostatektomi	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 till 0,91)

Tabell 2 Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Dödsfall (%) hos Casodex-patienter	Dödsfall (%) hos placebopatienter	Relativ risk (95% KI)
Exspektansgrupp	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 till 1,01)

Tabell 2 Total överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom per behandlingsgrupp

Analyspopulation	Dödsfall (%) hos Casodex-patienter	Dödsfall (%) hos placebopatients	Relativ risk (95% KI)
Strålbehandling	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 till 0,95)
Radikal prostatektomi	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 till 1,39)

För patienter med lokaliserad sjukdom som får Casodex som monoterapi observerades ingen signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad. Hos dessa patienter noterades också en trend mot minskad överlevnad jämfört med placebopatients (RR=1,16; 95 % KI 0,99 till 1,37). Detta gör att risk-nytta profilen för Casodex inte anses vara fördelaktig för denna patientgrupp med lokaliserad sjukdom.

[.....]

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Behöriga nationella myndigheter (NCA) skall, under samordning av referensmedlemsstaten (RMS), se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännande för försäljning:

- En ny farmakoepidemiologisk studie bör genomföras för att få en bättre förståelse av kardiovaskulära risker. Syftet med studien bör vara att bedöma förekomsten av hjärtsvikt, kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet hos patienter med prostatacancer jämfört med befolkningen i allmänhet. Studien kommer dessutom att omfatta undergrupper med prostatacancer: de som får bicalutamid och de som behandlas med LHRH-analoger, orkidektomi och andra hormonbehandlingar. Resultaten skall rapporteras till referensmedlemsstaten och till de behöriga nationella myndigheterna i de medlemsstater där bicalutamid 150 mg är godkänt.
- Resultaten från den fjärde analysen av EPC-data skall lämnas in till referensmedlemsstaten och till de behöriga nationella myndigheterna i de medlemsstater där bicalutamid 150 mg är godkänt.
- För samtliga innehavare av godkännande för försäljning gäller att de utöver vanlig biverkningsbevakning särskilt skall uppmärksamma identifierade och potentiella risker som har utpekats för ökad övervakning och uppföljning. Till dessa hör:

Hjärtsvikt

Leversvikt

Interstitiell lungsjukdom

Bröstcancer

Rapporter om graviditet för partners till patienter som tar bicalutamid