

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS DEL
MEDICAMENTO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES, TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Titulares de la Autorización de Comercialización

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
AT - Austria	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
AT - Austria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid- ratiopharm	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
BG - Bulgaria	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
CS - República Checa	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
CS - República Checa	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom			película	
DA - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
EL - Grecia	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
EL - Grecia	Dermos Μερε –pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
EL - Grecia	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
EL - Grecia	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
ET - Estonia	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	comprimidos recubiertos con	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	89079 Ulm Germany			película	
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Alidex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
FI - Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Timutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
FR - Francia	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
HU - Hungría	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
HU - Hungría	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
IS - Islandia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
IT - Italia	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
LT - Lituania	Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI) AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	película comprimidos recubiertos con película	vía oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
LV - Latvia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
NO - Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444	Bicalutamida Generis	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
PT - Portugal	Sintra Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edificio 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
RO-Rumanía	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
SK – Eslovaquia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
SL - Eslovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
SV - Suecia	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE - 151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
UK - Reino Unido	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	comprimidos recubiertos con película	vía oral
UK - Reino Unido	AstraZeneca UK Limited	Bicalutamide	150 mg	comprimidos	vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Concentración</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU			recubiertos con película	

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN 150 mg DE BICALUTAMIDA (véase Anexo I)

Antecedentes

La bicalutamida es un antiandrógeno oral que se emplea en el tratamiento del cáncer de próstata. La bicalutamida 150 mg se comercializa en la UE siguiendo los procedimientos de solicitud nacionales y de Reconocimiento Mutuo. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, como tratamiento inmediato solo o como adyuvante de la prostatectomía radical o la radioterapia. Se entienden por cáncer de próstata localmente avanzado los tumores de mayor tamaño o los que se han extendido a los ganglios linfáticos, pero no los que se han diseminado a otros órganos.

En 2004 aparecieron dos publicaciones en las que se detallaba un segundo análisis planeado previamente del programa de estudio *Early Prostate Cancer* (EPC, Cáncer de próstata temprano) de Casodex (bicalutamida).

El RU, el Estado miembro de referencia (EMR) para el procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM), estudió en 2003 estos mismos datos. En aquel momento, el EMR concluyó que Casodex (bicalutamida) 150 mg no debía utilizarse en el tratamiento del cáncer de próstata “localizado”; no obstante, se concluyó que la relación entre beneficio y riesgo seguía siendo positiva en determinados pacientes con cáncer de próstata “localmente avanzado”, como tratamiento inmediato solo o como adyuvante de la prostatectomía radical o la radioterapia. Se modificó la sección 5.1 del RCP para señalar que la estrategia médica óptima en un paciente con un riesgo bajo de progresión de la enfermedad, sobre todo en un contexto adyuvante después de prostatectomía radical, podría ser postergar el tratamiento hormonal hasta que existan signos de progresión de la enfermedad.

Tras realizar una revisión de estos datos en 2004 y debido a las dudas resultantes sobre la relación entre beneficio y riesgo de la bicalutamida 150 mg en el cáncer de próstata localmente avanzado, las autoridades sanitarias belgas suspendieron en agosto de 2005 la autorización de comercialización nacional de Casodex (bicalutamida) 150 mg.

En vista de las dudas sobre la seguridad y la eficacia de la bicalutamida 150 mg, la autoridad nacional competente (ANC) de Bélgica consideró de interés para la salud pública la realización de una nueva valoración de la relación entre beneficio y riesgo. En consecuencia, Bélgica remitió el 27 de julio de 2006 la cuestión al CHMP para su consideración al amparo del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE modificada.

Los cuatro aspectos planteados en la remisión son:

- la falta de un efecto beneficioso global en la supervivencia frente a los acontecimientos adversos en el “cáncer de próstata localmente avanzado”;
- los problemas estadísticos relacionados con la multiplicidad;
- la asistencia habitual del grupo tratado con placebo en los estudios pertinentes;
- el número de muertes por insuficiencia cardíaca.

Basándose en los problemas planteados, se hicieron a los solicitantes/TAC las preguntas siguientes como parte de la lista de preguntas del CHMP consolidada, cuyas respuestas fueron la base de la nueva valoración de la relación entre beneficio y riesgo por el CHMP:

- 1/ ¿Cómo justifica la empresa la indicación de bicalutamida 150 mg para el cáncer de próstata localmente avanzado teniendo en cuenta la ausencia de mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global y los importantes efectos secundarios?
- 2/ ¿Cómo justifica la empresa la ausencia de ajustes para pruebas de multiplicidad en el análisis de los resultados del EPC?
- 3/ ¿Cómo justifica la empresa que el grupo placebo no recibiera un tratamiento adecuado acorde con la asistencia habitual actual, y por qué no se tiene esto en cuenta en el análisis de los resultados del EPC?
- 4/ ¿Cómo puede descartar la empresa cualquier papel de la bicalutamida 150 mg en el aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con Casodex del ensayo EPC?

El alcance del procedimiento de arbitraje incluye todas las aplicaciones pendientes de autorización de comercialización para los productos medicinales que contengan 150 mg de bicalutamida. Así, el procedimiento de arbitraje concierne a la indicación para cáncer de próstata localmente avanzado basado en el programa del estudio del Cáncer prostático temprano y por lo tanto al texto en las secciones 4.1 y 5.1 de la Ficha técnica.

Otros aspectos de la ficha técnica y de las otras indicaciones de bicalutamida 150 mg, aprobada en algunos estados miembros de la UE, no estaban contemplados dentro del marco de este procedimiento de arbitraje.

Consideraciones sobre la relación entre beneficio y riesgo

Cuando se inició el programa EPC hace más de 8 años, el objetivo era documentar el efecto beneficioso del tratamiento precoz con bicalutamida en comparación con placebo como monoterapia o tratamiento adyuvante de la cirugía o la radioterapia. La falta de un amplio consenso en los estándares del tratamiento del cáncer de próstata prematuro dificulta su estudio. El estudio EPC fue un diseño empírico, es decir, comparó de forma general Casodex (bicalutamida) con el estándar de tratamiento aplicado en cada región participante.

Se reconoce que, en general, no hay efectos beneficiosos estadísticamente significativos en la supervivencia en el cáncer de próstata localmente avanzado. Sin embargo, el estudio obtuvo resultados positivos en el criterio de valoración principal (la supervivencia sin progresión, SSP), tanto globalmente como en los subgrupos con enfermedad localmente avanzada.

En el momento de la autorización inicial de la indicación en el cáncer de próstata temprano, los datos sobre la supervivencia global eran demasiado inmaduros para permitir un análisis; no obstante, parece lógico realizar un análisis posterior de este criterio de valoración en los mismos subgrupos, y hay tendencias favorables en la supervivencia global de los pacientes con enfermedad localmente avanzada que reciben Casodex (bicalutamida) solo, y en los que también reciben radioterapia.

En lo que respecta a la cuestión de la multiplicidad planteada, se considera apropiado analizar los subgrupos desde una perspectiva estadística, ya que han ayudado a limitar la indicación a los pacientes para los que la bicalutamida 150 mg tiene una relación entre beneficio y riesgo más favorable. Tampoco son subgrupos arbitrarios, pero están implícitos en la indicación propuesta, se corresponden con el modo en que se clasifica, trata y estudia el cáncer de próstata y los resultados son congruentes con los que cabría esperar. Parece lógico deducir que la adición de la bicalutamida podría ser menos beneficiosa para los pacientes con buen pronóstico que hayan recibido también tratamiento de intención curativa que para otros pacientes. Además, la mejoría de la supervivencia observada en los pacientes con enfermedad localmente avanzada que han recibido radioterapia parece ser congruente con la observada en estudios previos, y es plausible

un efecto sinérgico con la radioterapia. Es difícil obtener datos de supervivencia global en los pacientes con cáncer de próstata prematuro debido a su evolución lenta. Por estos motivos, el CHMP considera que los resultados de supervivencia sin progresión son importantes y merecen consideración en sí mismos. La progresión de la enfermedad puede asociarse a problemas como metástasis óseas dolorosas, compresión medular, fracturas patológicas y obstrucción urinaria. Los resultados de SSP se muestran de nuevo a continuación:

Supervivencia sin progresión en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

<i>Población de análisis</i>	<i>Episodios (%) en pacientes tratados con Casodex</i>	<i>Episodios (%) en pacientes tratados con placebo</i>	<i>Razón de riesgos instantáneos (IC 95%)</i>
<i>Espera vigilante</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
<i>Radioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
<i>Prostatectomía radical</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)

En particular, se ha constatado una mejoría estadísticamente significativa y de importancia clínica de la supervivencia sin progresión en los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado que recibieron Casodex (bicalutamida) comparados con los tratados con placebo (58% frente al 69% de progresiones en pacientes que no estaban recibiendo cirugía adyuvante ni radioterapia).

El efecto beneficioso aparece generalmente en función de la progresión del riesgo y en pacientes con enfermedad localmente avanzada; se reduce después de la cirugía o en los casos en que es probable que la radioterapia sea curativa.

En cuanto a la idoneidad del tratamiento en el grupo con placebo de los estudios EPC, dado que en el momento de iniciarse estos estudios no había una asistencia habitual ampliamente acordada en el cáncer de próstata localmente avanzado (algo que sigue ocurriendo), se considera razonable el diseño empírico de los estudios, en los que se compararon Casodex (bicalutamida) 150 mg y un placebo administrados como adyuvantes de la “asistencia habitual”. En ninguno de los ensayos EPC se exigía el aplazamiento del tratamiento de los pacientes del grupo placebo hasta que apareciera progresión clínica. Las medianas de las concentraciones de PSA al iniciarse el tratamiento activo en cada subgrupo son superiores a los umbrales indicados en la directriz vigente de la European Association of Urology (EAU).

Como es lógico, estos resultados deben sopesarse frente a los bien conocidos problemas de tolerabilidad de Casodex (bicalutamida). Se ha señalado la aparición de ginecomastia y dolor mamario (sobre todo en el primer año de uso), que pueden tratarse en muchos pacientes. En los estudios clínicos, estos efectos fueron intensos en alrededor del 5% de los pacientes. La ginecomastia no siempre se resuelve espontáneamente tras la interrupción del tratamiento, sobre todo después de un tratamiento prolongado. Las directrices de la EAU recomiendan el uso de radiación profiláctica de la mama, tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa para controlar estos síntomas, aunque no están aprobados para este uso.

Los análisis adicionales de los datos del ensayo EPC solicitados confirman un aumento del riesgo de muertes codificadas como insuficiencias cardíacas (aunque sin un exceso de riesgo global en el aparato cardiovascular) y de síntomas urogenitales (incluidas la ginecomastia y el dolor mamario) sobre todo durante el primer año de administración, e indican además la ausencia de un efecto adverso en los episodios tromboembólicos durante el seguimiento

(corroborada por un patrón de episodios incongruente con los efectos hormonales). No hubo indicios de un exceso de mortalidad global.

En lo que respecta a la mortalidad por insuficiencia cardíaca, desde que se valoró este problema por última vez, los TAC han presentado pocos datos nuevos, consistentes en los resultados de otro estudio clínico, una revisión actualizada de la bibliografía y una revisión actualizada de su base de datos sobre seguridad. El número de casos es relativamente pequeño, no existe un patrón constante de muertes por insuficiencia cardíaca a más largo plazo y la elección de este proceso como causa de la muerte no es del todo fiable. No obstante, no puede descartarse una asociación con la bicalutamida.

Aunque el patrón de las reacciones adversas contradice la implicación de las concentraciones de estrógenos elevadas, se sabe que el miocardio tiene receptores de andrógenos y podría verse afectado por la privación androgénica a largo plazo. Sin embargo, el número de casos afectados es relativamente pequeño, y no existe una relación temporal clara.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaban factores generadores de confusión al inicio del estudio, y la valoración por los investigadores de la relación causal en todas las muertes atribuidas a insuficiencia cardíaca fue “no relacionado”. En relación con las muertes por insuficiencia cardíaca, se sabe que la asignación de la causa del fallecimiento es poco fiable, y se hicieron muy pocas autopsias.

Debido al número reducido de sujetos considerados, no pudieron extraerse conclusiones sobre la contribución del tamoxifeno o la radioterapia a los resultados cardiovasculares, ni sobre si la exposición al tamoxifeno tenía un efecto sinérgico en la eficacia. No obstante, no es posible “descartar” totalmente los episodios tromboembólicos como explicación contribuyente al aumento de la mortalidad cardiovascular.

Persiste la necesidad de estudiar más a fondo la morbimortalidad cardiovascular. Se emprenderá un nuevo estudio farmacoepidemiológico que forma parte de un plan de gestión del riesgo (PGR) acordado, un compromiso posterior al dictamen para obtener un mayor conocimiento del riesgo cardiovascular. El objetivo del estudio es calcular la incidencia de insuficiencia cardíaca y de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en los pacientes con cáncer de próstata en comparación con la población general. El estudio incluirá además subgrupos con cáncer de próstata como los tratados con Casodex (bicalutamida) y los tratados con análogos de la LHRH, orquiectomía y otros tratamientos hormonales.

Se facilitará también el cuarto análisis de los datos del EPC cuando esté disponible.

En conclusión, los datos sobre la insuficiencia cardíaca siguen generando preocupación y no son concluyentes, pero no alteran notablemente la relación entre beneficio y riesgo en los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Sin embargo, estos datos respaldan la postura del Comité de que debe limitarse la indicación a pacientes seleccionados con cáncer de próstata localmente avanzado que tengan un riesgo elevado de progresión de la enfermedad.

La identificación de tales pacientes podría basarse en criterios como los valores de PSA, la puntuación de Gleason y el estadio de la enfermedad. Es difícil definir una población objetivo más específica a partir de los datos del EPC, y la expresión general “riesgo elevado” engloba mejor las diferencias amplias en la práctica local y los cambios inevitables en la asistencia habitual, y tiene en cuenta las numerosas variables de un paciente concreto que pueden contribuir al riesgo de progresión. Los pacientes y los médicos deben decidir sobre el tratamiento más apropiado en cada caso, comentando los aspectos de eficacia y tolerabilidad de todos los tratamientos disponibles y todos los factores de riesgo de progresión de la enfermedad existentes, y teniendo en cuenta el modo de vida del paciente. El SPC se ha modificado en consecuencia y en su sección 5.1 se indica que, en los pacientes con enfermedad localmente

avanzada, “Una reducción del riesgo de progresión objetiva de la enfermedad... era muy evidente en los que tenían mayor riesgo de progresión de la enfermedad. En consecuencia, los médicos pueden decidir que la estrategia médica óptima para un paciente con un riesgo bajo de progresión de la enfermedad, sobre todo en un contexto adyuvante después de prostatectomía radical, podría ser postergar el tratamiento hormonal hasta que existan signos de progreso de la enfermedad”. La sección 5.1 del SPC también incluye un resumen de los resultados del estudio EPC en términos de eficacia.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando

- que el Comité ha examinado la remisión hecha de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen bicalutamida 150 mg;
- que el Comité ha considerado que la bicalutamida 150 mg es eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado; no obstante, el CHMP ha considerado que la indicación terapéutica debe limitarse al tratamiento de los pacientes con riesgo elevado de progresión de la enfermedad.
- a la vista de los datos disponibles, el CHMP ha concluido que no puede descartarse una posible asociación entre el uso de la bicalutamida 150 mg y la insuficiencia cardíaca, por lo que considera que subsiste la necesidad de estudiar más a fondo la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Para disipar esta preocupación, se realizará un nuevo estudio epidemiológico como parte de un Plan de Gestión del Riesgo acordado.
- El CHMP ha concluido que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen 150 mg de bicalutamida es favorable en la indicación restringida acordada.

En consecuencia, el CHMP ha recomendado mantener las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos y conceder autorizaciones de comercialización a todas las solicitudes citadas en el anexo I del dictamen de conformidad con las modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, expuestas en el anexo III del dictamen.

ANEXO III

CAMBIOS EN LA FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: el Anexo III (Cambios en la ficha técnica o resumen de las características del producto) es el anexo que se adjuntó a la Decisión de la Comisión sobre la remisión en virtud del artículo 31 relativa a los medicamentos que contienen 150 mg de bicalutamida. El texto era válido en ese momento.

Cuando la Comisión emita su Decisión, las autoridades competentes de los Estados miembros actualizarán el Anexo III como convenga. Por lo tanto, el Anexo III puede no corresponderse con el texto actual.

CAMBIOS A INTRODUCIR EN LAS SECCIONES RELEVANTES DE LA FICHA TÉCNICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN BICALUTAMIDA 150 MG

4.1 Indicaciones terapéuticas

[.....]

[Denominación de fantasía] 150 mg está indicado en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (ver sección 5.1).

[.....]

5.1 Propiedades farmacodinámicas

[.....]

CASODEX (bicalutamida) 150 mg se ensayó como un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0; T1-T2, N+, M0), no metastático en un análisis combinado de 3 ensayos doble ciego controlados con placebo en 8.113 pacientes, a los que se administró CASODEX como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (principalmente radiación de haz externo). Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años, el 27,4% y el 30,7% de todos los pacientes tratados con CASODEX y con placebo respectivamente, habían experimentado progresión objetiva de la enfermedad.

En la mayoría de los grupos de pacientes, se observó una disminución en el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad, pero fue más evidente en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por ello, el médico podrá decidir si la estrategia óptima de tratamiento para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente en el estadio adyuvante tras la prostatectomía radical, puede ser diferente a la terapia hormonal hasta que aparezcan signos de progresión de la enfermedad.

Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años no se observó diferencia en la supervivencia global, con una mortalidad del 22,9% (HR= 0,99; IC95% 0,91 a 1,09), aunque se observaron algunas tendencias en los análisis exploratorios por subgrupo.

Los datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1 **Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento**

<i>Población de análisis</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con CASODEX</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>Hazard ratio (Razón de riesgo) (IC 95%)</i>
“Esperar y ver”	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
Prostatectomía radical	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)

Tabla 2 **Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento**

<i>Población de análisis</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con CASODEX</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>Hazard ratio (Razón de riesgo) (IC 95%)</i>
“Esperar y ver”	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 a 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 a 0,95)
Prostatectomía radical	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 a 1,39)

En los pacientes con enfermedad localizada en tratamiento sólo con CASODEX, no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. En estos pacientes hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo (HR= 1,16; IC95% 0,99 a 1,37), en base a lo cual la relación beneficio/riesgo para la utilización de CASODEX en este grupo de pacientes no se considera favorable.

[.....]

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes (ANC), coordinadas por el Estado miembro de referencia (EMR), deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las condiciones siguientes:

- Debe emprenderse un nuevo estudio farmacoepidemiológico para ampliar los conocimientos sobre el riesgo cardiovascular. El objetivo del estudio debe ser calcular la incidencia de insuficiencia cardíaca y de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en los pacientes con cáncer de próstata en comparación con la población general. El estudio debe incluir además subgrupos con cáncer de próstata como los tratados con bicalutamida y los tratados con análogos de la LHRH, orquiectomía y otros tratamientos hormonales. Los resultados deben notificarse al EMR y a las ANC de los países en que esté autorizada la bicalutamida 150 mg.
- Debe facilitarse el resultado del cuarto análisis de los datos del EPC al EMR y a las ANC de los países en que esté autorizada la bicalutamida 150 mg.
- Para todos los TAC, además de las actividades de farmacovigilancia sistemáticas, los riesgos identificados y potenciales destacados que deben someterse a un mayor control y seguimiento son:
 - Insuficiencia cardíaca
 - Insuficiencia hepática
 - Enfermedad pulmonar intersticial
 - Cáncer de mama
 - Notificaciones de embarazo en parejas de pacientes tratados con bicalutamida