

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Myyntiluvan haltijat

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
AT - Itävalta	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
AT - Itävalta	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
AT - Itävalta	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
AT - Itävalta	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
BG - Bulgaria	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
CS - Tšekin tasavalta	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
CS - Tšekin Tasavalta	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
CY - Kypros	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
DA - Tanska	Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
EL - Kreikka	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
EL - Kreikka	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
EL - Kreikka	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
EL - Kreikka	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
ET - Viro	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
FI - Suomi	Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Germany Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Germany Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Peseri Trading Limited El Greco House	Bicalutamide Peseri	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
FI - Suomi	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatat	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Saputamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Skylutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FI - Suomi	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
FI - Suomi	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
FR - Ranska	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
HU - Unkari	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
HU - Unkari	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
IS - Islanti	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
IT - Italia	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
LT - Liettua	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
LU - Luxemburg	AstraZeneca S.A. 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
LV - Latvia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
NO - Norja	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
PL - Puola	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
PT - Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
PT - Portugali	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
PT - Portugali	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
PT - Portugali	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
RO- Romania	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
SK - Slovakia	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom			tabletti	
SL - Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
SV - Ruotsi	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
UK – Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
UK - Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO BIKALUTAMIDIA 150 mg SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso liite I)

Tausta

Bikalutamidi on oraalinen antiandrogeeni, jota käytetään eturauhassyövän hallintaan. Bikalutamidi 150 mg saa myyntiluvan EU:n alueella kansallisten ja vastavuoroisten tunnustamisen hakemismenettelyjen jälkeen. Hyväksyttyihin käyttöaiheisiin sisältyy paikallisesti edennyt eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoitaminen välittömänä hoitona joko yksinään tai radikaalisen prostatektomian tai sädehoidon liitännäishoitona. Paikallisesti edennyt eturauhassyöpä viittaa suurehkoihin kasvaimiin tai kasvaimiin, jotka leviävät imurauhasiin leviämättä kuitenkaan muihin elimiin.

Vuonna 2004 julkaistiin kaksi julkaisua, joissa selostettiin ennalta suunniteltua toista analyysia tutkimusohjelmasta, joka koskee Casodexia (bikalutamidia) varhaisvaiheen eturauhassyövässä.

Näitä samoja tietoja viitejäsenvaltio Yhdistynyt kuningaskunta arvioi vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä vuonna 2003. Vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä tultiin tuolloin siihen tulokseen, että Casodex (bikalutamidi) 150 mg:aa ei tulisi käyttää ”paikallisen” eturauhassyövän hoitoon, vaikka katsottiin, että valittujen potilaiden ”paikallisesti edenneessä” eturauhassyövässä hyöty-riskisuhde pysyi positiivisena käytettäessä valmistetta välittömänä hoitona joko yksinään tai radikaalisen prostatektomiahoidon tai sädehoidon liitännäishoitona. Valmisteyhteenvetoon kohtaan 5.1 tehtiin muutos: siinä huomautetaan siitä, että hormonihoitoon lykkääminen siihen saakka, kunnes on oireita taudin etenemisestä, saattaisi olla optimaalinen lääketieteellinen strategia potilaalle, jolla on pieni taudin etenemisen riski erityisesti radikaalisen prostatektomian jälkeisessä liitännäishoidossa.

Näistä tiedoista vuonna 2004 tekemänsä oman arvion ja siihen perustuvien bikalutamidi 150 mg:n hyöty-riskisuhdetta paikallisesti edenneessä eturauhassyövässä koskevien huolenaiheiden perusteella Belgian sääntelyviranomainen peruutti Casodex (bikalutamidi) 150 mg:n kansallisen myyntiluvan elokuussa 2005.

Bikalutamidi 150 mg:n turvallisuutta ja tehokkuutta koskevien huolenaiheiden takia Belgian kansallinen toimivaltainen viranomainen piti uuden hyöty-riskiarvioinnin suorittamista kansanterveyden etujen mukaisena. Tästä syystä Belgia toimitti asian 27. heinäkuuta 2006 CHMP:lle lausuntoa varten muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaan.

Lausuntopyynnössä esille otetut neljä kysymystä ovat seuraavat:

- ”paikallisesti edenneen eturauhassyövän” kokonaiseloönjäämishyödyn puuttuminen suhteessa haittatapahtumiin;
- multiplisiteettia koskevat tilastolliset epäilyt;
- lumelääkeryhmän saama hoitokäytännön mukainen hoito asianomaisissa tutkimuksissa;
- sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemantapausten lukumäärä.

Hakijoille / myyntiluvan haltijoille esitettiin esille nousseiden huolenaiheiden perusteella seuraavat kysymykset osana CHMP:n vakiintunutta kysymysluetteloa, joihin saadut vastaukset olivat perusta CHMP:n suorittamalle hyöty-riskisuhteen uudelleenarvioinnille:

- 1/ Miten yritys perustelee bikalutamidi 150 mg:n käyttöaiheen ”paikallisesti edennyt eturauhassyöpä”, kun tiedossa on tilastollisesti merkittävän kokonaiseloönjäämisen ja tärkeiden sivuvaikutusten puuttuminen?
- 2/ Miten yritys perustelee sitä, että varhaisvaiheen eturauhassyöpää koskevien tulosten analysoinnista puuttuu multiplisiteettia koskeva testien mukauttaminen?

- 3/ Miten yritys perustelee sitä, että lumelääkettä saaneiden tutkimushaarassa ei saatu riittävää nykyisen käyvän hoidon mukaista hoitoa, ja miksi tätä ei oteta huomioon varhaisvaiheen eturauhassyöpää koskevien tulosten analysoinnissa?
- 4/ Miten yritys voi sulkea pois bikalutamidi 150 mg:n osuuden sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymiseen varhaisvaiheen eturauhassyöpätutkimuksen Casodexia koskevassa tutkimushaarassa?

Lausuntopyyntö koski kaikkia vireillä olevia myyntilupahakemuksia sekä kaikkia bikalutamidia 150 mg:aa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia. Lisäksi se koski ainoastaan paikallisesti edenneen eturauhassyövän käyttöaihetta, joka perustuu varhaisvaiheen eturauhassyöpätutkimusohjelmaan ja siihen suoraan liittyviä valmisteyhteenvedon kohtia 4.1 ja 5.1. Muut valmisteyhteenvedon kohdat tai bikalutamidi 150 mg käyttöaiheet, jotka on hyväksytty joissakin EU:n jäsen valtioissa, eivät kuuluneet selvityksen piiriin.

Hyöty-riskinäkökohdat

Kun varhaisvaiheen eturauhassyöpää koskeva ohjelma aloitettiin yli kahdeksan vuotta sitten, tavoitteena oli dokumentoida varhaisen bikalutamidihoidon hyöty lumeeseen verrattuna yksin käytettynä tai leikkaus- tai sädehoidon liittämisestä. Kattavan yksimielisyyden puute varhaisvaiheen eturauhassyövän hoidon mittapuista vaikeuttaa tutkimustyötä. Varhaisvaiheen eturauhassyöpätutkimus oli suunniteltu empiiriseksi eli siinä vertailtiin yleisesti Casodexia (bikalutamidi) kunkin alueen hoitotasoon.

On tiedossa, että paikallisesti edenneessä eturauhassyövässä ei kaiken kaikkiaan ole tilastollisesti merkittävää eloonjäämis- tai elämänsäilytys- hyötyä. Tutkimus oli kuitenkin myönteinen ensisijaisessa tavoitteessaan ”elossaolo ilman taudin etenemistä” sekä kokonaisuudessaan että niissä alaryhmissä, joissa sairaus oli edennyt paikallisesti.

Kun varhaisvaiheen eturauhassyöpä ensimmäisen kerran hyväksyttiin käyttöaiheeksi, kokonaiselossaoloa koskevat tiedot olivat liian ennenaikaisia analysoitaviksi, mutta tätä tulosta on järkevää analysoida myöhemmin samoissa alaryhmissä, ja kokonaiselossaolossa on suotuisa kehitystä paikallisesti edennyt sairaus sairastavilla potilailla, jotka saivat Casodexia (bikalutamidia) yksinään, sekä potilailla, jotka saivat myös sädehoitoa.

Esille otetun multiplisiteettia koskevan kysymyksen osalta pidettiin tarkoituksenmukaisena tarkastella alaryhmiä tilastollisesta näkökulmasta, koska ne ovat auttaneet supistamaan käyttöaihetta potilaisiin, joilla bikalutamidi 150 mg:n hyöty-riskisuhde on suotuisampi. Nämä eivät ole myöskään mielivaltaisia alaryhmiä, vaan ne ovat luonteenomaisia ehdotetussa käyttöaiheessa, ja ne vastaavat eturauhassyövän luokittelu-, hallinta- ja tutkimustapaa, ja tulokset ovat odotusten mukaisia. Intuitiivisesti näyttää siltä, että bikalutamidin lisääminen saattaisi hyödyttää vähemmän niiden potilaiden hyvää ennustetta, jotka saivat myös parantavaa hoitoa, kuin muiden potilaiden. Sädehoitoa saaneilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt eturauhassyöpä, todettu eloonjäämistä koskeva hyöty näyttää lisäksi olevan aikaisemmissa tutkimuksissa todetun mukainen, ja sädehoidon synergistinen vaikutus on vakuuttava. On vaikeaa saada kokonaiselossaoloa koskevaa tietoa potilaista, joilla on varhaisvaiheen eturauhassyöpä, koska sen kulku on yllätyksellinen. Näiden syiden vuoksi CHMP katsoi, että tulokset, jotka koskevat elossaoloa ilman taudin etenemistä, ovat tärkeitä, ja niitä voidaan arvioida objektiivisesti. Sairausten etenemiseen voi liittyä kivuliiden luumetastaasien, jänne- puristusvammojen, patologisten murtumien ja virtsateiden tukkeutumien kaltaisia ongelmia. Tulokset elossaolosta ilman taudin etenemistä ovat siis seuraavanlaiset:

Elossaolo ilman taudin etenemistä paikallisesti edenneessä taudissa hoidon mukaan alaryhmittäin

Analysoitu ryhmä	Tapahtumat (%) Casodexia saaneilla potilailla	Tapahtumat (%) lumelääkettä saaneilla potilailla	Riskisuhde (luottamusväli 95 %)
-------------------------	--	---	--

<i>Aktiivinen seuranta</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49–0,73)
<i>Sädehoito</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40–0,78)
<i>Radikaalinen prostatektomia</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61–0,91)

Tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti merkittävää edistymistä elossaolossa ilman taudin etenemistä on erityisesti potilailla, joilla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä ja jotka saivat Casodexia (bikalutamidia) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (eteneminen 58 % verrattuna 69 %:iin potilailla, jotka eivät saaneet leikkaus- tai sädehoitoa).

Hyöty on tavallisesti suhteessa riskin etenemiseen, ja potilailla, joilla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä, hyöty pienenee leikkaushoidon jälkeen tai silloin, kun sädehoito on todennäköisesti parantavaa.

Riittävästä hoidosta lumelääkkeen ryhmässä varhaisvaiheen eturauhassyövästä tehdyissä tutkimuksissa saatujen tietojen perusteella ja huomioon ottaen sen, että näitä tutkimuksia aloitettaessa ei ollut yleisesti hyväksyttyä paikallisesti edenneen eturauhassyövän käypää hoitoa (mikä jää tosiasiaksi), tutkimusten, joissa verrattiin liitännäishoitona annettavaa Casodex (bikalutamidi) 150 mg:aa tai lumelääkettä, joita annettiin käyvän hoidon liitännäishoitona, tutkimusten empiiristä suunnittelua pidettiin perusteltuna. Missään varhaisvaiheen eturauhassyövän tutkimuksessa ei määrätty, että hoito evätään lumelääkettä saaneiden ryhmän potilailta, kunnes tauti on kliinisesti edennyt. Aktiivista hoitoa aloitettaessa jokaisessa alaryhmässä keskimääräiset PSA-tasot ovat Euroopan urologijärjestön (European Association of Urology, EAU) nykyisten ohjeiden kynnysarvojen yläpuolella.

Näitä tuloksia tulisi tietysti punnita suhteessa Casodexin (bikalutamidin) tunnettuihin siedettävyyttä koskeviin kysymyksiin. Gynekomastiaa ja rintojen kipua on tähdennetty (pääasiassa ensimmäisen ottamisvuoden aikana), ja monilla potilailla niitä voidaan hallita. Kliinisissä tutkimuksissa ne olivat vakavia noin viidellä prosentilla potilaista. Gynekomastiaa ei voida ratkaista itsestään hoidon, erityisesti pitkään jatkuneen hoidon, jälkeen. EAU:n ohjeissa ehdotetaan näiden oireiden hallintaan käytettäväksi ennalta ehkäisevää rintojen sädehoitoa, tamoksifeeniä tai aromataasi-inhibiittoreita, vaikka niitä ei ole hyväksytty tähän käyttöön.

Vaaditut varhaisvaiheen eturauhassyövän tutkimustulosten lisäanalyysit vahvistavat kohonneen sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuoleman riskin (ei kuitenkaan ylimääräistä riskiä sydän- ja verisuonijärjestelmässä), urogenitaalisen oireiden kohonneen riskin (mukaan lukien gynekomastia ja rintojen kipu) pääasiassa ensimmäisenä vuonna. Tiedot osoittavat myös, että seurannan aikana ei esiintynyt tromboembolisiin tapahtumiin liittyviä haittavaikutuksia (sitä tuki joukko tapahtumia, jotka eivät vastanneet hormonivaikutuksia). Ylimääräisestä kokonaiskuolleisuudesta ei ollut todisteita.

Sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan kuolleisuuteen viitaten myyntiluvan haltijat ovat esittäneet rajallisen määrän uutta tietoa sen jälkeen, kun tätä kysymystä viimeksi arvioitiin, nimittäin kliinisen jatkotutkimuksen tuloksia, päivitetyn kirjallisuuskatsauksen sekä päivitetyn katsauksen turvallisuustietokannastaan. Niihin sisältyneiden tapausten lukumäärät ovat suhteellisen pieniä, sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat kuolemantapaukset eivät pidemmällä aikavälillä ole yhdenmukainen joukko, ja sydänhäiriön valitseminen kuolinsyyksi on epäluotettavaa. Sen yhteyttä bikalutamidiin ei kuitenkaan voi sulkea pois.

Samalla kun haittavaikutusten kirjo on ristiriidassa estrogeenitasojen nousuun vaikuttamisen kanssa, tiedetään, että sydänlihaksessa on androgeenireseptoreita ja että pitkäaikainen androgeenien puute saattaa vaikuttaa siihen. Sisältyneiden tapausten lukumäärät ovat kuitenkin suhteellisen pieniä, eikä selvää ajallista yhteyttä ole.

Suurimmalla osalla sydämen vajaatoiminnasta kärsineistä potilaista oli vääristäviä tekijöitä, kun he tulivat mukaan tutkimukseen, ja tutkijoiden suorittama kaikkien sydämen vajaatoimintana pidettyjen kuolemantapausten syy-yhteyden arviointi oli ”ei yhteyttä”. Sydämen vajaatoiminnasta johtuvan

kuolinsyyn määrittämisen tiedetään olevan epäluotettavaa, ja vain hyvin harvoja ruumiinavauksia suoritettiin.

Koska asianomaisten tutkimuskohteiden lukumäärä oli pieni, ei voitu tehdä johtopäätöksiä tamoksifeenin tai sädehoidon myötävaikutuksista sydämeen ja verisuonistoon, tai siitä, oliko tamoksifeenillä synergistinen vaikutus tehokkuuteen. Ei ole kuitenkaan mahdollista sulkea tromboembolisia tapahtumia kokonaan pois lisääntyneeseen sydän- ja verisuonikuolleisuuteen myötävaikuttavana selityksenä.

Sydän- ja verisuonitautisairastuvuutta ja -kuolleisuutta on tarpeen tutkia edelleen. Osana hyväksyttyä riskinhallintasuunnitelmaa suoritetaan lausunnon antamisen jälkeisenä velvoitteena uusi farmakoepidemiologinen tutkimus sydän- ja verisuoniriskien tuntemuksen lisäämiseksi. Tutkimuksen tavoitteena on arvioida sydämen vajaatoiminnan sekä sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden ja -kuolleisuuden esiintymistä potilailla, joilla on eturauhassyöpä, verrattuna väestöön yleensä. Tutkimukseen sisältyvät lisäksi eturauhassyöpää sairastavien alaryhmät, joihin kuuluvat Casodexilla (bikalutamidilla) sekä LHRH-analogeilla, kivesten poistolla ja muilla hormonalisilla hoidoilla hoidettavien alaryhmät.

Varhaisvaiheen eturauhassyöpää koskevien tietojen neljäs analyysi toimitetaan myös, kun se on saatavilla.

Yhteenvedona voidaan todeta, että sydämen vajaatoimintaa koskevat tiedot jäävät huolenaiheeksi eivätkä ole vakuuttavia, mutta ne eivät muuta merkittävästi hyöty-riskisuhdetta potilailla, joilla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä. Nämä tiedot tukevat kuitenkin komitean kantaa, että käyttöaihe tulisi rajoittaa valikoituihin potilaisiin, joilla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä ja suuri riski taudin etenemiseen.

Tällaisten potilaiden tunnistaminen voisi perustua sellaisiin kriteereihin kuin PSA-tasoihin, Gleasonin luokitukseen ja taudin vaiheeseen. Spesifimpää kohderyhmää on vaikeaa määritellä varhaisvaiheen eturauhassyöpää koskevien tietojen perusteella, ja yleisen termin ”suuri riski” käytössä otetaan pikemminkin huomioon paikallisen käytännön suuret erot ja väistämättömät käyvän hoidon muutokset sekä monet yksittäistä potilasta koskevat muuttujat, jotka saattavat lisätä sairauden etenemisen riskiä. Potilaiden ja klinikoiden tulisi päättää sopivimmasta hoidosta tapauskohtaisesti keskustellen kaikkien käytettävissä olevien hoitojen tehokkuus- ja siedettävyyshäkökohdista ja sairauden etenemisen kaikista riskitekijöistä sekä ottaa huomioon potilaan elämäntapa. Valmisteyhteenvedon on muutettu vastaavalla tavalla ja kohdassa 5.1 todetaan, että potilailla, joilla on paikallisesti edennyt sairaus, ”objektiivinen sairauden etenemisen riskin alentuminen – oli näkyvintä niillä, joilla oli suurin riski taudin etenemiseen. Tästä syystä klinikot saattavat katsoa, että optimaalinen lääketieteellinen strategia potilaalle, jolla erityisesti radikaalisen prostatektomian jälkeisessä liitännäishoidossa on pieni riski taudin etenemiseen, saattaa olla hormonihoito lykkääminen, kunnes on oireita taudin etenemisestä”. Valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 on lisäksi yhteenvedo varhaisvaiheen eturauhassyöpätutkimuksesta saaduista tehokkuutta koskevista tuloksista.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna, mukaista lausuntopyyntöä, joka koski bikalutamidia 150 mg:aa sisältäviä lääkevalmisteita;
- komitea arvioi, että bikalutamidi 150 mg on tehokas paikallisesti edenneen eturauhassyövän hoidossa; CHMP arvioi kuitenkin, että käyttöaihe tulisi rajoittaa niiden potilaiden hoitoon, joilla taudin etenemisen riski on suuri;

- käytettävissä olevien tietojen perusteella CHMP katsoi, että mahdollista bikalutamidi 150 mg:n ja sydämen vajaatoiminnan välistä yhteyttä ei voida sulkea pois, ja arvioi tästä syystä, että on tarpeen tutkia edelleen sydän- ja verisuonitautisairastuvuutta ja -kuolleisuutta; tämän huolenaiheen tarkastelemiseksi suoritetaan uusi epidemiologinen tutkimus osana hyväksyttyä riskinhallintasuunnitelmaa;
- CHMP katsoi, että bikalutamidia 150 mg:aa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde hyväksytyssä rajoitetussa käyttöaiheessa on suotuisa;

CHMP suosittelee kaikkien lääkevalmisteiden myyntilupien pitämistä voimassa ja myyntilupien myöntämistä kaikille hakemuksille, joihin on viitattu lausunnon liitteessä I, lausunnon liitteessä III esitettyjen valmisteyhteenvedon asianomaisia kohtia koskevien muutosten mukaisesti.

LIITE III

MUUTOKSET VALMISTEYHTEENVETOON

Huomautus: Tämä liite III (Muutokset valmisteyhteenvedoon) on sama asiakirja, joka oli liitteenä 150 mg bikalutamidia sisältävää lääkevalmistetta koskevan 31 artiklan mukaisen menettelyn perusteella annettua komission päätöstä.

Teksti oli voimassa tuona ajankohtana.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saattavat liitteen III ajan tasalle vaaditulla tavalla. Sen vuoksi liite III ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

VALMISTEYHTEENVEDON ASIAANKUULUVIIN OSIIN SISÄLLYTETTÄVÄT KORJAUKSET KOSKIEN BIKALUTAMIDI 150 MG SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA

4.1 Käyttöaiheet

[.....]

[kauppanimi] 150 mg on tarkoitettu käytettäväksi joko monoterapiana tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (ks. kohta 5.1).

[.....]

5.1 Farmakodynamiikka

[.....]

CASODEX (bikalutamidi) 150 mg -valmistetta tutkittiin sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli paikallinen (T1-T2, N0 tai NX, M0) tai paikallisesti levinnyt (T3-T4, N, M0; T1-T2, N+, M0) ei-metastasoitunut eturauhassyöpä kolmen plasebokontrolloidun kaksoissokkotutkimuksen yhdistetyssä analyysissä. Tutkimuksiin osallistui kaiken kaikkiaan 8 113 potilasta, joille CASODEXia annosteltiin ensivaiheen hormonaalisena hoitona tai eturauhasen poistoleikkauksen tai sädehoidon liitännäishoitona (ensisijaisesti ulkoinen sädehoito). Kun seuranta oli kestänyt keskimäärin 7,4 vuotta, sairaus oli objektiivisesti katsottuna lähtenyt etenemään 27,4 %:lla CASODEXia ja 30,7 %:lla plaseboa käyttäneellä potilaalla.

Objektiivinen sairauden etenemisen riskin aleneminen havaittiin useimmissa potilasryhmissä, mutta se oli selkein potilailla, joilla oli suurin sairauden etenemisen riski. Sen vuoksi lääkärit saattavat päätyä ratkaisuun, että optimaalinen hoitostrategia potilailla, joilla on pieni sairauden etenemisen riski - erityisesti koskien eturauhasen poistoleikkauksen jälkeisestä liitännäishoitoa - saattaa olla hormonaalisen hoidon lykkääminen siihen asti, kunnes potilaalle ilmaantuu merkkejä sairauden etenemisestä.

Yleiseen eloonjäämiseen liittyviä eroja ei havaittu keskimäärin 7,4 vuoden seurannan kohdalla, kuolleisuus oli 22,9 % (riskisuhde [HR] = 0,99; 95 % luottamusväli [CI] 0,91 - 1,09). Tietyt suuntaukset olivat kuitenkin ilmeisiä alustavissa alaryhmäanalyysissä.

Seuraaviin taulukoihin on koottu sairauden etenemisvapaata ja yleistä eloonjäämistä koskevat tiedot potilaista, joilla oli paikallisesti levinnyt sairaus:

Taulukko 1 Sairaudesta vapaa eloonjääminen paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä (hoitojen mukaiset alaryhmät)

Analysoidut potilaat	Tapahtumat (%) CASODEX-ryhmässä	Tapahtumat (%) plaseboryhmässä	HR (95 % CI)
Aktiivinen seuranta	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
Sädehoito	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
Eturauhasen poistoleikkaus	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

Taulukko 2 Yleinen eloonjääminen paikallisesti levinneessä eturauhasyövässä (hoitojen mukaiset alaryhmät)

Analysoidut potilaat	Kuolemat (%) CASODEX-ryhmässä	Kuolemat (%) plaseboryhmässä	HR (95 % CI)
Aktiivinen seuranta	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 – 1,01)
Sädehoito	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 – 0,95)
Eturauhasen poistoleikkaus	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 – 1,39)

Potilailla, joilla oli paikallinen sairaus ja jotka käyttivät CASODEX-monoterapiaa, ei havaittu merkitsevää eroa sairauden etenemisvapaassa eloonjäämisessä. Em. potilailla havaittiin myös eloonjäämisen vähenemiseen viittaava suuntaus plaseboryhmän potilaisiin verrattuna (HR=1,16; 95 % CI 0,99 – 1,37). Tämän vuoksi CASODEXin hyöty-riski-profiilia ei tällä potilasryhmällä voida pitää suotuisana.

[.....]

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tulee varmistaa, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

- Tulisi suorittaa uusi farmakoepidemiologinen tutkimus (uusia farmakoepidemiologisia tutkimuksia) parantamaan sydän- ja verisuoniriskien tuntemista. Tutkimuksen tavoitteena tulisi olla se, että arvioidaan sydämen vajaatoiminnan ja sydän- ja verisuonitautisairastuvuuden ja -kuolleisuuden esiintymistä potilailla, joilla on eturauhassyöpä, verrattuna väestöön yleensä. Tutkimukseen tulisi sisältyä lisäksi eturauhassyöpää sairastavien alaryhmät, joihin kuuluvat bikalutamidilla sekä LHRH-analogeilla, kivesten poistolla ja muilla hormonaalisilla hoidolla hoidettavien alaryhmät. Tulokset tulisi raportoida viitejäsenvaltiolle ja kansallisille toimivaltaisille viranomaisille maissa, joissa bikalutamidi 150 mg:n on hyväksytty.
- Varhaisvaiheen eturauhassyöpää koskevien tietojen neljännen analyysin tulokset on toimitettava viitejäsenvaltiolle ja kansallisille toimivaltaisille viranomaisille maissa, joissa bikalutamidi 150 mg:n on hyväksytty.
- Normaalien lääkevalvontatoimien lisäksi kaikkien myyntiluvan haltijoiden tulisi sisällyttää tunnistettuja ja potentiaalisia riskejä koskevaan lisättyyn valvontaan ja seurantaan seuraavaa:

sydämen vajaatoiminta
maksan vajaatoiminta
interstitiaali keuhkosairaus
rintasyöpä

ilmoittaminen bikalutamidia käyttävien potilaiden kumppaneiden raskaudesta.