

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS, LES
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

Titulaires des autorisations de mise sur le marché

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
AT - Autriche	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
AT - Autriche	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
AT - Autriche	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
AT - Autriche	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
BE - Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
BG - Bulgarie	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
CS – République Tchèque	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
CS – République Tchèque	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno	Bicaluplex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
CY - Chypre	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
DA - Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
EL - Grèce	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
EL - Grèce	Dermos Μεπε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
EL - Grèce	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
EL - Grèce	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
ET - Estonie	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
FI - Finlande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT-Arzneimittel	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Alidex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicadex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
FI - Finlande	Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Henlutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Inatamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Konlutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
FI - Finlande	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FI - Finlande	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
FR - France	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
HU - Hongrie	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
HU - Hongrie	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint H-2045	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
IS - Islande	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	comprimé pelliculé	voie orale
IT - Italie	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
LT - Lituanie	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
LU - Luxembourg	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
LV - Lettonie	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
NO - Norvège	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	comprimé pelliculé	voie orale
PL - Pologne	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
RO-Roumanie	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
SK - Slovaquie	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
SL - Slovénie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
SV - Suède	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
UK – Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale
UK – Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	comprimé pelliculé	voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES PRODUITS MÉDICAMENTEUX CONTENANT LE BICALUTAMIDE 150 mg (voir Annexe I)

Contexte

Le bicalutamide est un antiandrogène oral indiqué dans la prise en charge du cancer de la prostate. Le bicalutamide 150 mg est commercialisé dans l'UE suite à des procédures de demande de reconnaissance mutuelle et nationales. Parmi les indications autorisées, on peut citer le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, en traitement immédiat, soit en monothérapie, soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie. Le cancer de la prostate localement avancé se caractérise par de grosses tumeurs ou des tumeurs avec atteinte des ganglions lymphatiques, mais sans atteinte d'autres organes.

En 2004, deux publications détaillant la deuxième analyse planifiée dans le cadre du programme EPC (Early Prostate Cancer, cancer de la prostate au stade précoce) du traitement par Casodex (bicalutamide) ont été publiées.

En 2003, ces mêmes données avaient été évaluées par le Royaume-Uni, l'État membre de référence (EMR) dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM). L'EMR avait alors estimé que Casodex (bicalutamide) 150 mg ne devait pas être utilisé dans le traitement du cancer de la prostate localisé; il avait cependant été établi que le rapport bénéfice-risque restait favorable pour les patients sélectionnés atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, en traitement immédiat, soit en monothérapie, soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie. La rubrique 5.1 du RCP a été modifiée pour indiquer que la stratégie médicale optimale pour un patient à faible risque de progression de la maladie, en particulier dans le cadre d'un traitement adjuvant à la prostatectomie radicale, consiste à retarder l'hormonothérapie jusqu'à l'apparition des signes de progression de la maladie.

L'organisme de régulation belge a procédé lui-même à l'examen de ces données, en 2004, et a constaté certains sujets d'inquiétude quant au rapport bénéfice-risque du bicalutamide 150 mg dans le cancer de la prostate localement avancé. Il a, dès lors, suspendu l'autorisation nationale de mise sur le marché pour Casodex (bicalutamide) 150 mg, en août 2005.

Compte tenu des inquiétudes relatives à la sécurité et à l'efficacité du bicalutamide 150 mg, l'autorité nationale compétente (ANC) belge a estimé que, dans l'intérêt de la santé publique, une nouvelle évaluation du rapport bénéfice-risque devait être effectuée. La Belgique a donc présenté le 27 juillet 2006 au CHMP une saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Les 4 problèmes soulevés dans la saisine étaient les suivants:

- l'absence d'un bénéfice en survie globale par rapport aux événements indésirables dans le cancer de la prostate localement avancé;
- les problèmes statistiques relatifs à l'hétérogénéité;
- le traitement standard pour le groupe placebo dans les études concernées;
- le nombre de décès dus à une insuffisance cardiaque.

Compte tenu des inquiétudes suscitées, les questions suivantes ont été posées aux demandeurs/TAMM dans le cadre d'une liste consolidée de questions adressée par le CHMP; les réponses fournies ont servi de base à la réévaluation du rapport bénéfice-risque par le CHMP:

- 1/ Comment la société justifie-t-elle l'indication du bicalutamide 150 mg dans le cancer de la prostate localement avancé compte tenu de l'absence de survie globale statistiquement significative et des effets indésirables importants ?

- 2/ Comment la société justifie-t-elle l'absence d'ajustement pour les tests d'hétérogénéité dans l'analyse des résultats d'EPC ?
- 3/ Comment la société justifie-t-elle l'absence de traitement adéquat dans le groupe placebo conforme au traitement standard et pourquoi ce point n'est-il pas pris en compte dans l'analyse des résultats d'EPC ?
- 4/ Comment la société écarte-t-elle tout rôle du bicalutamide 150 mg dans l'augmentation de la mortalité due à une insuffisance cardiaque dans le groupe Casodex de l'essai EPC ?

Cette saisine a impliqué toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché en cours ainsi que toutes les autorisations de mise sur le marché des produits pharmaceutiques contenant du bicalutamide 150 mg. De plus, la saisine n'a concerné que l'indication de cancer de la prostate localement avancé basée sur le programme d'étude EPC (cancer de la prostate précoce), et les libellés en relation directe dans les rubriques 4.1 et 5.1 du RCP.

Les autres parties du RCP et l'autre indication du bicalutamide 150 mg, qui est approuvée dans certains États Membres de l'UE, n'ont pas été concernés par cette saisine.

Analyse bénéfice-risque

Lors du lancement du programme EPC, il y a plus de 8 ans, l'objectif était de rendre compte du bénéfice apporté par un traitement précoce par le bicalutamide par rapport à un placebo en monothérapie ou en traitement adjuvant à la chirurgie ou à la radiothérapie. L'absence de consensus général sur le traitement standard pour le cancer de la prostate précoce rend l'étude malaisée. L'étude EPC a été menée de manière empirique, à savoir qu'il s'est agi, en général, d'une comparaison de Casodex (bicalutamide) avec le traitement standard dans chaque région concernée.

L'absence de bénéfice de survie statistiquement significatif dans le cancer de la prostate localement avancé est incontestable. En revanche, l'étude a été positive pour le critère d'évaluation primaire de survie sans progression, globalement et dans les sous-groupes de cancer localement avancé.

Lors de l'autorisation initiale de l'indication pour le cancer de la prostate précoce, les données de survie globale étaient trop immatures pour permettre une analyse; il est en revanche logique d'analyser ultérieurement ce critère d'évaluation dans les mêmes sous-groupes; on observe alors des tendances positives pour la survie globale des patients présentant une forme localement avancée de la maladie et traités par Casodex (bicalutamide) en monothérapie et en traitement adjuvant à la radiothérapie.

En ce qui concerne le problème d'hétérogénéité soulevé, il semble judicieux d'analyser ces sous-groupes d'un point de vue statistique, cette analyse ayant, en effet, permis de limiter l'indication aux patients ayant un rapport bénéfice/risque plus favorable pour le bicalutamide 150 mg. Ces sous-groupes ne sont pas arbitraires, mais implicites dans l'indication proposée, correspondant au mode de classification, de gestion et d'étude du cancer de la prostate; les résultats sont cohérents par rapport aux résultats prévus. Il semble logique que les patients ayant un bon pronostic et traités avec une intention curative bénéficient moins de l'ajout du bicalutamide que les autres patients. De plus, l'avantage de survie observé chez les patients présentant une forme localement avancée de la maladie et traités par radiothérapie semble correspondre à celui observé dans les précédentes études; un effet synergique avec la radiothérapie est plausible. Il est difficile d'obtenir des données de survie globales chez les patients atteints d'un cancer de la prostate précoce en raison de son évolution insidieuse. C'est pourquoi le CHMP estime que les résultats de survie sans progression sont importants et peuvent être évalués en fonction de leur intérêt intrinsèque. La progression de la maladie peut être associée à des problèmes tels que des métastases osseuses douloureuses, une compression de la moelle épinière, des fractures pathologiques et une obstruction des voies urinaires. Les résultats de la SSP sont présentés ci-dessous:

Survie sans progression au stade localement avancé en fonction du traitement

<i>Population analysée</i>	<i>Événements (%) parmi les patients sous Casodex</i>	<i>Événements (%) parmi les patients sous placebo</i>	<i>Hazard Ratio (IC 95 %)</i>
<i>abstention surveillance</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (de 0,49 à 0,73)
<i>Radiothérapie</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (de 0,40 à 0,78)
<i>Prostatectomie radicale</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (de 0,61 à 0,91)

On observe une amélioration statistiquement significative et cliniquement positive de la survie sans progression chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé traités par Casodex (bicalutamide) par rapport à ceux traités par placebo (58 % contre 69 % de progression chez les patients qui ne reçoivent pas de chirurgie ou de radiothérapie adjuvante).

Le bénéfice est généralement proportionnel à la progression du risque et chez les patients atteints d'une forme localement avancé de la maladie; le bénéfice est réduit après une chirurgie ou en cas de radiothérapie à visée curative.

En ce qui concerne l'adéquation du traitement dans le groupe placebo des études EPC, compte tenu du fait qu'au début de ces études, il n'existait aucun traitement standard communément admis pour le cancer de la prostate localement avancé (ce qui est encore le cas), le schéma empirique des études qui ont comparé Casodex (bicalutamide) 150mg ou un placebo en traitement adjuvant à un traitement standard semble raisonnable. Aucun des essais EPC n'exigeait l'interruption d'un traitement de la part des patients du groupe placebo jusqu'à progression clinique. Dans chaque sous-groupe, les niveaux moyens de PSA au début du traitement actif sont supérieurs aux seuils actuels donnés dans les recommandations de l'EAU (Association européenne d'urologie).

Il convient de trouver un compromis entre ces résultats et les problèmes bien connus de tolérance au Casodex (bicalutamide). La gynécomastie et les douleurs mammaires mises en évidence (principalement au cours de la première année du traitement) peuvent être contrôlées pour de nombreux patients. Dans les études cliniques, ces effets étaient sévères chez environ 5 % des patients. La gynécomastie peut ne pas disparaître spontanément à l'arrêt du traitement, en particulier en cas de traitement prolongé. Les lignes directrices de l'EAU recommandent la radiothérapie mammaire prophylactique, le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase pour contrôler ces symptômes bien que ces traitements n'aient pas d'autorisation dans cette indication.

Les analyses supplémentaires demandées sur les données de l'essai EPC confirment un risque accru de décès par insuffisance cardiaque (toutefois sans augmentation du risque cardiovasculaire global), un risque accru de symptômes urogénitaux (notamment gynécomastie et douleurs mammaires) principalement au cours de la première année de traitement et indiquent, en outre, l'absence d'épisodes thromboemboliques pendant le suivi (confirmée par un schéma d'épisodes incohérent avec les effets hormonaux). Aucune preuve de surmortalité globale n'a été identifiée.

En ce qui concerne la mortalité pour cause d'insuffisance cardiaque, les TAMM ont présenté un nombre limité de données nouvelles depuis la dernière évaluation du problème, à savoir les résultats d'une étude clinique supplémentaire, un examen mis à jour de la littérature et un examen mis à jour de leur base de données de sécurité. Les nombres concernés sont relativement faibles, il n'existe pas de type particulier de décès d'origine cardiaque sur le long terme et le choix de cette pathologie comme cause de décès n'est pas fiable. En revanche, une association avec le bicalutamide ne peut être exclue.

Alors que les caractéristiques des effets indésirables plaident en faveur du rôle de l'augmentation des taux d'œstrogènes, on sait que le myocarde possède des récepteurs aux androgènes et peut être affecté par un déficit prolongé en androgènes. En revanche, le nombre de cas concernés est relativement limité et il n'existe aucune relation claire dans le temps.

La majorité des patients atteints d'insuffisance cardiaque présentaient des facteurs confondants à l'admission dans l'étude; l'évaluation de la causalité par les investigateurs pour tous les décès attribués à l'insuffisance cardiaque indiquait « non associée ». Concernant les décès dus à l'insuffisance cardiaque,

on sait que l'attribution de la cause du décès n'est pas fiable et que très peu d'analyses post-mortem ont été effectuées.

En raison du petit nombre de sujets concernés, aucune conclusion n'a pu être tirée sur la responsabilité du tamoxifène ou de la radiothérapie aux résultats cardiovasculaires ou sur l'effet synergique possible de l'exposition au tamoxifène sur l'efficacité. En revanche, il n'est pas possible d'exclure complètement le rôle des épisodes thromboemboliques dans l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

D'autres études sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires sont toujours nécessaires. Une nouvelle étude pharmaco-épidémiologique sera menée dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) adopté, engagement faisant suite à l'avis afin de mieux comprendre le risque cardiovasculaire. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'incidence de l'insuffisance cardiaque, de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints d'un cancer de la prostate par rapport à la population générale. En outre, l'étude inclura des sous-groupes de cancer de la prostate traités par Casodex (bicalutamide) et traités par analogues de la LHRH, orchidectomie et autres hormonothérapies.

La 4^e analyse des données EPC sera présentée dans les meilleurs délais.

On peut conclure que les données relatives à l'insuffisance cardiaque restent inquiétantes et peu satisfaisantes, mais ne modifient pas de façon significative le rapport bénéfice-risque chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé. En revanche, ces données sont conformes à l'avis du comité de limiter l'indication aux patients sélectionnés atteints d'un cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression de la maladie.

L'identification de ces patients peut se baser sur des critères tels que les taux de PSA, le score de Gleason et le stade de la maladie. Il est difficile de définir une population cible plus spécifique à partir des données EPC et le terme générique « haut risque » est plus compatible compte tenu des différences de pratique locale et des changements inévitables de traitements standard et prend en compte les nombreuses variables de chaque patient pouvant contribuer au risque de progression. Les patients et les cliniciens doivent décider conjointement du traitement individuel le plus approprié, en étudiant les caractéristiques d'efficacité et de tolérance de tous les traitements disponibles, tous les facteurs de progression de la maladie, et en prenant en compte le mode de vie du patient. Le RCP a été modifié en conséquence et indique à la rubrique 5.1 que, pour les patients atteints d'une forme localement avancée de la maladie « Une réduction du risque de progression de la maladie objective était plus prononcée chez les patients à haut risque de progression de la maladie. Par conséquent, les cliniciens pourraient décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à risque faible de progression de la maladie, en particulier en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale, soit de différer le traitement hormonal à l'apparition des signes de progression de la maladie. » La rubrique 5.1 du RCP contient également un résumé des résultats en matière d'efficacité dégagés de l'étude EPC.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- Le comité a examiné la saisine présentée conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les produits médicamenteux contenant du bicalutamide 150 mg.
- Le comité a reconnu que le bicalutamide 150 mg était efficace pour le traitement du cancer de la prostate localement avancé; le CHMP a néanmoins estimé que l'indication thérapeutique devait être limitée aux patients présentant un risque élevé de progression de la maladie.

- Compte tenu des données disponibles, le CHMP a estimé qu'une association potentielle entre l'utilisation du bicalutamide 150 mg et l'insuffisance cardiaque ne pouvait être exclue et a donc considéré que d'autres études sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire étaient nécessaires. Pour se pencher sur cette question, une nouvelle étude épidémiologique sera réalisée dans le cadre d'un plan de gestion des risques adopté.
- Le CHMP a, dès lors, estimé que le rapport bénéfice-risque des produits médicamenteux contenant du bicalutamide 150 mg dans l'indication limitée adoptée était positif.

Le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour tous les produits médicamenteux et l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour toutes les demandes désignées à l'annexe I de l'avis conformément aux modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit, tel que présenté à l'annexe III de l'avis.

ANNEXE III

MODIFICATIONS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Remarque: la présente Annexe III (Modifications du résumé des caractéristiques du produit) est celle jointe en annexe à la décision de la Commission concernant la saisine présentée en vertu de l'article 31 pour les produits médicamenteux contenant le bicalutamide 150 mg.

Le texte était valable à l'époque.

Une fois la décision de la Commission connue, les autorités compétentes des États membres mettront à jour l'annexe III, le cas échéant. Il est, dès lors, possible que la présente annexe III ne corresponde pas au texte actuel.

MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES RUBRIQUES CORRESPONDANTES DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT POUR LES MEDICAMENTS CONTENANT DU BICALUTAMIDE 150 MG

4.1 Indications thérapeutiques

[.....]

[nom de fantaisie] 150 mg est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1).

[.....]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[.....]

CASODEX (bicalutamide) 150 mg a été étudié chez des patients présentant un cancer de la prostate non métastatique, localisé (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localement avancé (T3-T4, tout N, M0 ; T1-T2, N+, M0). Il a fait l'objet d'une analyse combinée de 3 études contrôlées versus placebo, en double aveugle, portant sur 8113 patients. Dans ces études, CASODEX 150 mg a été donné en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie (principalement irradiation externe). A 7,4 ans de suivi médian, 27,4% des patients traités par CASODEX et 30,7% des patients traités par placebo ont montré une progression objective de leur maladie.

Une réduction du risque de progression de la maladie objective a été observée dans la plupart des groupes de patients mais elle était plus prononcée chez les patients à haut risque de progression de la maladie. Par conséquent, les cliniciens pourraient décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à risque faible de progression de la maladie, en particulier en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale, soit de différer le traitement hormonal à l'apparition des signes de progression de la maladie.

Aucune différence en survie globale n'a été observée à 7,4 ans de suivi médian avec 22,9% de mortalité (HR=0,99; 95% IC 0,91 à 1,09). Cependant des tendances sont visibles dans les analyses exploratoires de sous-groupes.

Les données de survie sans progression et de survie globale des patients au stade localement avancé sont résumées dans les tableaux ci-après:

Tableau 1 Survie sans progression au stade localement avancé en fonction du traitement.

Population analysée	Événements (%) parmi les patients sous CASODEX	Événements (%) parmi les patients sous placebo	Hazard Ratio (IC 95%)
Abstention surveillance	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 à 0,73)
Radiothérapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 à 0,78)
Prostatectomie radicale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 à 0,91)

Tableau 2 Survie globale au stade localement avancé en fonction du traitement.

Population analysée	Décès (%) parmi les patients sous CASODEX	Décès (%) parmi les patients sous placebo	Hazard Ratio (IC 95%)
Abstention surveillance	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 à 1,01)

Tableau 2 Survie globale au stade localement avancé en fonction du traitement.

Population analysée	Décès (%) parmi les patients sous CASODEX	Décès (%) parmi les patients sous placebo	Hazard Ratio (IC 95%)
Radiothérapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 à 0,95)
Prostatectomie radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 à 1,39)

Pour les patients au stade localisé traités par CASODEX seul, il n'existe pas de différence significative sur la survie sans progression. Chez ces patients, il existe également une tendance à une diminution de la survie en comparaison aux patients traités par placebo (HR=1,16 ; 95% IC 0,99 à 1,37). Sur la base de ces résultats, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par CASODEX n'est pas considéré comme favorable dans ce groupe de patients.

[.....]

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes (ANC), en coordination avec l'État membre de référence (EMR), devront s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché :

- Une ou plusieurs nouvelles études pharmaco-épidémiologiques doivent être menées pour parvenir à une meilleure compréhension du risque cardiovasculaire. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'incidence de l'insuffisance cardiaque, de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints d'un cancer de la prostate par rapport à la population générale. En outre, l'étude doit inclure des sous-groupes de cancer de la prostate notamment les sous-groupes de traitement par bicalutamide et ceux traités par analogues de la LHRH, orchidectomie et autre hormonothérapie. Les résultats devront être transmis à l'EMR et aux ANC où le bicalutamide 150 mg est autorisé.
- Le résultat de la 4^{ème} analyse des données de l'EPC devra être transmis à l'EMR et aux ANC dans lesquelles le bicalutamide 150 mg est autorisé.
- Pour tous les TAMM, outre les opérations de pharmacovigilance de routine, les risques identifiés et potentiels mis en évidence par l'augmentation de la surveillance et du suivi devront inclure :

L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance hépatique

La maladie pulmonaire interstitielle

Le cancer du sein

Les rapports concernant la grossesse chez les partenaires de patients prenant du bicalutamide