

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR, LE TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Danemark	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlande		Vantas	50 mg	Implant	Sous-cutanée	50 mg
Allemagne		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlande	Vantas	50 mg	Implant	Sous-cutanée	50 mg
Irlande		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlande	Vantas	50 mg	Implant	Sous-cutanée	50 mg
Italie		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlande	Vantas	50 mg	Implant	Sous-cutanée	50 mg
Espagne		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlande	Vantas	50 mg	Implant	Sous-cutanée	50 mg
RoyaumeUni		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlande	Vantas	50 mg	Implant	Sous-cutanée	50 mg

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE VANTAS (voir l'annexe I)

Aux premiers stades de son cycle naturel, le cancer de la prostate est androgéno-dépendant. Aux derniers stades de son évolution clinique, il est androgéno-indépendant et réfractaire à l'hormonothérapie. Toutefois, même au stade androgéno-indépendant, le cancer de la prostate est susceptible de contenir des sous-populations de cellules androgéno-dépendantes. Sur la base de ces données limitées, le traitement anti-androgène continu chez les hommes atteints de cancer de la prostate androgéno-indépendant (CPAI) est la norme de conduite actuelle. La freination de la sécrétion de testostérone était auparavant obtenue par orchidectomie bilatérale (castration chirurgicale). Ces 20 dernières années, l'injection d'agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRHa) à action prolongée a été utilisée pour obtenir le blocage androgénique. En principe, il est important d'obtenir des concentrations sériques en testostérone aussi faibles que possible pour que l'hormonothérapie anti-androgénique (ADT) minimise la stimulation des cellules cancéreuses de la prostate. D'une manière générale, les concentrations sériques en testostérone correspondant aux taux de castration ont été définies comme inférieures à 50 ng/dL (1,7 nmol/L), étant donnée la variabilité connue des valeurs fournies par les laboratoires de référence. L'obtention de taux de testostérone de castration est un critère de substitution acceptable pour le cancer évolué de la prostate hormono-dépendant. Ce critère se traduit par une diminution de la douleur liée aux métastases osseuses, une amélioration du débit urinaire et, dans certains cas, un ralentissement de l'évolution de la tumeur. Cependant, aucun bénéfice net n'a été démontré en termes de survie. Le blocage androgénique est considéré comme un traitement palliatif. Par ailleurs, en 2004, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a accepté la réduction de la concentration en testostérone aux taux de castration comme un critère de substitution valide en termes d'efficacité clinique pour le traitement du cancer évolué de la prostate, dans le cadre de l'avis scientifique émis par le SAWP. Par conséquent, le critère pharmacologique de concentration sérique en testostérone < 50 ng/dL, établi pour Vantas lors des études 302 et 301, ainsi que pendant la phase d'extension à long terme de l'étude 301, est un critère primaire d'efficacité acceptable chez les patients atteints de cancer évolué de la prostate.

Étant donné l'efficacité de 98-100 % en termes de réduction de la concentration sérique en testostérone, d'autres essais comparatifs avec traitement de référence seraient redondants et sont donc inutiles. Un autre agoniste de la LHRH pourrait être utilisé. Cependant, une telle étude est superflue d'après la méta-analyse présentée par le demandeur. L'orchidectomie n'est pas une solution acceptable lorsque d'autres méthodes réversibles sont disponibles, le DES n'est plus d'actualité et les anti-androgènes non stéroïdiens pourraient avoir une efficacité inférieure en monothérapie.

La base de données de sécurité semble limitée. Cependant, aucun problème d'innocuité inattendu ne s'est produit lors de la phase de pharmacovigilance aux États-Unis et au cours des essais. Les données de la phase d'extension à long terme de l'étude 301 sont en faveur de l'innocuité à long terme chez les patients traités par Vantas pendant au moins deux ans. Il convient d'établir une distinction entre les aspects liés à l'innocuité du traitement anti-androgène en général et l'innocuité (locale) de ce produit. L'innocuité du traitement anti-androgène est bien connue. Aucune information supplémentaire sur ce produit n'est donc nécessaire. L'innocuité locale de Vantas a fait l'objet d'études suffisantes. Aucune étude comparative supplémentaire n'est nécessaire. La suggestion du demandeur/TAMM consistant à inclure, dans le plan de gestion du risque, cinq points en rapport avec l'innocuité à surveiller lors de la pharmacovigilance, est validée (deux d'entre eux sont spécifiques à la formulation unique de Vantas et les trois autres sont classés comme des effets de classe : rejets, cellulite, érythème, ostéoporose et prolongation de l'intervalle QT).

En conclusion, le CHMP est d'avis que les réponses soumises par le demandeur sont en faveur d'une résolution des problèmes. Vantas est un nouvel agoniste de la LHRH. Cette classe pharmacologique a été adoptée pour le traitement du cancer évolué de la prostate il y a plus de 20 ans. Il n'existe aucun argument laissant supposer une différence d'efficacité et d'innocuité des différents membres de cette classe. Vantas ne semble pas faire exception. Les données issues de la *phase d'extension à long terme*

de l'étude 301 relatives à l'efficacité et à l'innocuité démontrent l'efficacité et l'innocuité à long terme chez les patients qui reçoivent un traitement palliatif, pour un cancer évolué de la prostate, consistant en un implant d'histréline depuis au moins deux ans. Comme l'a suggéré le demandeur/TAMM, le CHMP demande l'inclusion, dans le plan de gestion du risque, de cinq points en rapport avec l'innocuité lors de la phase de pharmacovigilance, comme décrit ci-dessus.

Le CHMP a recommandé d'accorder l'Autorisation de mise sur le marché, les versions finales du Résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice ayant été obtenues pendant la procédure menée par le groupe de coordination, comme le signale l'annexe III relative à Vantas.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.