

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, HATÁSERŐSSÉG, ALKALMAZÁSI MÓD,
KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A
TAGÁLLAMOKBAN**

Forgalomba hozatali engedély jogosultjai

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
AT - Ausztria	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
AT - Ausztria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Filmtabletta	Orális
AT - Ausztria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Filmtabletta	Orális
AT - Ausztria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid- ratiopharm	150 mg	Filmtabletta	Orális
BE - Belgium	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
BG - Bulgária	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
CS – Cseh Köztársaság	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
CS – Cseh Köztársaság	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
CY - Ciprus	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
DA - Dánia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
EL - Görögország	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
EL - Görögország	25 Marousi-Athens Dermos Μεπε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
EL - Görögország	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Filmtabletta	Orális
EL - Görögország	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	Filmtabletta	Orális
ET - Észtország	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
FI - Finnország	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Alidex	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
FI - Finnország	1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Bicadex	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Bicalutamide Peseri	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatad	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301	Biclad	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	1066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
FI - Finnország	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FI - Finnország	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális
FR - Franciaország	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
HU - Magyarország	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	Filmtabletta	Orális
HU - Magyarország	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
IS - Izland	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	Filmtabletta	Orális
IT - Olaszország	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
LT - Litvánia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
LV - Lettország	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
NO – Norvégia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	Filmtabletta	Orális
PL - Lengyelország	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
PT - Portugália	Cheshire SK10 2NA United Kingdom AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
PT - Portugália	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Filmtabletta	Orális
PT - Portugália	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Filmtabletta	Orális
PT - Portugália	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Filmtabletta	Orális
RO-Románia	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
SK – Szlovákia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
SL - Szlovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
SV - Svédország	United Kingdom AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
UK - Egyesült Királyság	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Filmtabletta	Orális
UK - Egyesült Királyság	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Filmtabletta	Orális

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS EMEA ÁLTALI MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A 150 mg BIKALUTAMIDOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA (lásd I. melléklet)

Háttér

A bicalutamid egy a prosztaták kezelésére szájon át alkalmazandó antiandrogén. A bicalutamid 150 mg-ot nemzeti és kölcsönös elismerési eljárásban történő kérelmezést követően forgalmazták az Európai Unióban. Engedélyezett javallatai között szerep a lokálisan előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek kezelése közvetlen terápiaként önmagában, vagy radikális prostatectomia vagy sugárkezelés kiegészítéseként. A lokálisan előrehaladott prosztaták nagyobb tumorokra vagy a nyirokcsomóra áttért tumorokra utal, de nem foglalja magába a más szervekre áttért daganatokat.

2004-ben két olyan a közlemény jelent meg, mely a Casodex (bicalutamid) korai prosztaták (Early Prostate Cancer, EPC) vizsgálati program előzetesen tervezett második elemzésének részleteit hozta nyilvánosságra.

Ugyanezeket az adatokat mérlegelte 2003-ban az Egyesült Királyság (UK), a kölcsönös elismerési eljárás (Mutual Recognition Procedure, MRP) keretében a referencia tagállama (Reference Member State, RMS). Abban az időben az RMS arra a következtetésre jutott, hogy a Casodex (bicalutamid) nem alkalmazható a „lokális” prosztaták kezelésére, azonban azt a következtetést is levonta, hogy az előny/kockázat arány pozitív maradt a kiválasztott, „lokálisan előrehaladott” prosztatákos betegeknek, közvetlen terápiában önmagában, vagy a radikális prostatectomia vagy a sugárkezelés adjuváns kezelésekként alkalmazva. Az alkalmazási előírás 5.1 pontja azzal a megjegyzéssel lett módosítva, hogy a progresszió alacsony kockázatának kitett betegek különösen radikális prostatectomiát követő adjuváns kezelésében az optimális kezelési stratégia a hormonterápia késleltetése lehet, amíg meg nem jelennek a betegség előrehaladásának tünetei.

Ezen adatok saját maguk által 2004-ben elvégzett áttekintése után, és az ennek kapcsán a bicalutamid 150 mg lokálisan előrehaladott prosztatákban történő alkalmazásának előny/kockázat arányával kapcsolatosan felmerült aggályok miatt a belga gyógyszer-törzskönyvezési hatóság 2005. augusztusban felfüggesztette a Casodex (bicalutamid) 150 mg forgalomba hozatali engedélyét.

Tekintettel a bicalutamid 150 mg biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos aggályokra, a belgiumi illetékes nemzeti hatóság (National Competent Authority, NCA) úgy ítélte meg, hogy egy új előny/kockázat értékelés elvégzése közegészségügyi érdek. Ezért Belgium a problémát 2006. július 27-én a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikkének megfelelően a CHMP általi megfontolásra terjesztette be.

A betérjesztésben 4 problémát vetett fel:

- az összesített túlélési előny hiánya kontra nem kívánt hatások a „lokálisan előrehaladott prosztatákban”;
- a multiplicitással kapcsolatos statisztikai aggályok;
- a placebo-csoport ellátási standardja a vonatkozó vizsgálatokban;
- szívelégtelenség miatti halálos esetek száma.

A felmerült aggályok alapján, a CHMP az összesített kérdéslista részeként az alább felsorolt kérdéseket tette fel a kérelmezőknek/a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak. A kérdésekre adott válaszok képezték a CHMP előny/kockázat újraértékelésének alapját:

1. Mivel indokolja a cég a bicalutamid 150 mg lokálisan előrehaladott prosztaták indikációját, a statisztikailag szignifikáns összesített túlélési adatok hiányának és a fontos mellékhatások ismeretében?
2. Mivel indokolja a cég, hogy az EPC eredmények analízise során nem végeztek multiplicitási vizsgálatot?
3. Mivel indokolja a cég, hogy a placebo-ág nem kapott a jelenlegi standard ellátásnak megfelelő kezelést, és ezt miért nem vette figyelembe az EPC eredmények analízise során?
4. Hogyan tudja a cég kizárni a bicalutamid 150 mg szerepét a megnövekedett szívelégtelenség miatti mortalitásban az EPC vizsgálat Casodex-ágában?

Ez az előterjesztés kiterjed minden, 150 mg bicalutamid hatóanyagot tartalmazó termék forgalomba hozatali engedélyére és a függőben lévő, forgalomba hozatali engedély iránti kérelmekre.

Továbbá az előterjesztés csak a korai prosztaták vizsgálati program eredményein alapuló, lokálisan előrehaladott prosztaták indikációt érinti, közvetlenül az alkalmazási előírás 4.1 és 5.1 pontjait.

Az alkalmazási előírás többi része, valamint a bicalutamid 150 mg más, az EU tagállamokban elfogadott indikációja nem képezi ezen beadvány tárgyát.

Előny/kockázat megfontolások

A több mint 8 évvel ezelőtt indított EPC program célja a korai bicalutamid terápia előnyeinek dokumentálása volt a placebóval szemben önmagában vagy a sebészeti beavatkozás vagy sugárkezelés kiegészítéseként alkalmazva. A korai stádiumú prosztaták kezelési szabványával kapcsolatos széles körű konszenzus hiánya nagyon megnehezíti a tanulmányozást. Az EPC vizsgálat empirikusan lett megtervezve, vagyis általánosságban hasonlította össze a bicalutamid tartalmú Casodex hatását az egyes érintett régiókra jellemző terápiás standard szintjeihez.

Elfogadott tény, hogy a lokálisan előrehaladott prosztatáknak összességében nincsenek statisztikailag szignifikáns túlélési előnyei. A vizsgálat azonban pozitív volt az elsődleges progressziómentes túlélési végpontra vonatkozóan, mind összességében, mind pedig a lokálisan előrehaladott alcsoportokban.

A korai prosztaták indikáció első engedélyezésekor az összesített túlélési adatok kiforrotlanok voltak ahhoz, hogy elemezhetőek legyenek, azonban ésszerű ennek a végpontnak ugyanazokban az alcsoportokban történő utólagos analízise, és láthatók kedvező trendek a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő, a Casodexet (bicalutamid) önmagában vagy sugárkezeléssel együtt kapó betegek összesített túlélésében.

Ami a multiplicitással kapcsolatban felmerült problémát illeti, megfelelőnek tekinthető az alcsoportok statisztikai szempontból történő vizsgálata, mivel ez segített az indikációnak a bicalutamid 150 mg kedvezőbb előny/kockázat arányú betegekre történő szűkítésében. Ezek nem is tetszőleges alcsoportok, hanem hallgatólágosan beletartoznak a javasolt indikációba, megfelelnek annak, ahogy a prosztaták kategorizálása, kezelése és vizsgálata történik, és az eredmények a várakozásokkal összhangban vannak. Intuitív megfontolások alapján úgy tűnik, hogy a jó prognózisú, kuratív kezelésben is részesülő betegek számára a terápia bicalutamiddal történő kiegészítése kevesebb előnnyel járhat, mint más betegeknél. Ezen túlmenően a sugárkezelésben részesülő lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő személyeknél megfigyelt túlélési előny összhangban lévőknek látszik az előző vizsgálatokban tapasztaltakkal és szinergikus hatása a sugárterápiával valószínűnek tűnik. A betegség alattomos lefolyása miatt nehéz összesített túlélési adatokat nyerni a korai prosztatákban szenvedő betegeknél. Az előbb említettek miatt a CHMP úgy ítéli meg, hogy a progressziómentes túlélés fontos és érdemnek tekinthető. A betegség progressziója olyan problémákkal járhat, mint a fájdalmas csontáttétek, a gerincvelő összenyomódása, patológiás csonttörések, húgyúti elzáródás. Az alábbiakban ismételt a progressziómentes túlélési (progression-free survival, PFS) eredmények láthatók:

Progressziómentes túlélés lokálisan előrehaladott betegségben terápia csoportonként

Vizsgált populáció	Események (%) a Casodex betegeknél	Események (%) a placebo betegeknél	Relatív hazard(95% CI)
<i>Figyelő várakozás</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
<i>Sugárkezelés</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 - 0,78)
<i>Radikális prostatectomia</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 - 0,91)

Részleteiben szemlélve statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulás tapasztalható a lokálisan előrehaladott prosztatákban szenvedő, Casodex (bicalutamid) terápiában részesülő betegek progressziómentes túlélésében a placebóval összehasonlítva (58% progressziómentes túlélés szemben a 69%-kal, olyan betegek esetén, akik nem részesültek adjuváns sebészeti vagy sugárkezelésben).

Az előny általában a progresszió kockázatának függvénye és lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegeknél áll fenn; az előny kisebb sebészeti beavatkozást követően vagy olyan esetekben, amikor a sugárkezelés valószínűleg gyógyító hatású.

Az EPC vizsgálatok placebo csoportjának megfelelő kezelésével kapcsolatban ismert tény, hogy a vizsgálatok megkezdésének időpontjában nem létezett a lokálisan előrehaladott prosztatarák kezelésére vonatkozó széles körben elfogadott kezelési standard (ami még mindig fennáll), a Casodex 150 mg-ot (bicalutamid) vagy a placebót összehasonlító vizsgálatok empirikus tervezése akkor tekinthető észszerűnek, amikor adottnak tekinthetők a „standard ellátás” összetevői. Egyetlen EPC vizsgálat sem írta elő, hogy a placebo csoportban lévő betegek nem kezelhetők a klinikai progresszió megjelenéséig. A PSA szintek átlagértékei minden alcsoportban az aktív terápia megkezdésekor az Európai Urológia Társaság (European Association of Urology, EAU) jelenlegi irányelvében megadott küszöbérték felett vannak.

Ezeket az eredményeket természetesen összhangba kell hozni a Casodex (bicalutamid) jól ismert tolerálhatósági problémáival. A gynaecomastiát és a melltájéki fájdalmat emelték ki (főleg a gyógyszer szedésének első évében), ami sok betegnél kezelhető. Ezek a tünetek a klinikai vizsgálatok során körülbelül a betegek 5%-ánál voltak súlyosak. A gynaecomastia valószínűleg nem szűnik meg spontán módon a kezelés leállítását követően, különösen a hosszabb időtartamú kezelések után. Az EAU irányelvek a profilaktikus melltájéki besugárzás, tamoxifen vagy aromatáz inhibitorok alkalmazását javasolják ezeknek a tüneteknek a kezelésére, jóllehet ezek erre az indikációra nem engedélyezettek.

Az EPC vizsgálati adatok kért kiegészítő elemzése igazolja a szívelégtelenségként megjelölt halálozás megnövekedett kockázatát (de nem az egész cardiovascularis rendszer többlet kockázatát), az urogenitalis tünetek megnövekedett kockázatát (beleértve a gynaecomastiát és az emlőfájdalmat) főként a gyógyszer szedésének első évében, valamint azt mutatja, hogy nem jelentkeznek thromboemboliás nem kívánt események a követési időszakban (hormonális hatásokkal nem összefüggő eseményekkel alátámasztva). Az összesített többlet mortalitás nem volt bizonyítható.

A szívelégtelenség miatti mortalitással kapcsolatban, mivel ezt a problémát értékelték legutoljára, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai (Marketing Authorisation Holders, MAHs) csak korlátozott mennyiségű új adatot nyújtottak be, nevezetesen egy további klinikai vizsgálatból származó adatokat, egy aktualizált irodalmi áttekintést és a naprakész állapotba hozott biztonságossági adatbázisaik ellenőrzéséből származó adatokat. A bevont betegek száma viszonylag alacsony, nem áll rendelkezésre a szívelégtelenség miatti halálesetekre irányuló hosszú távú ellentmondásmentes vizsgálati modell, és nem teljes mértékben megbízható a szívelégtelenség halálakként történő kiválasztása sem. Az összefüggés a bicalutamiddal azonban nem zárható ki.

Miközben a nemkívánatos események eloszlása a megnövekedett ösztrogén szint ellen szól, közismert, hogy a szívizomban androgén receptorok vannak, és az androgén megvonása hosszú távon hatással lehet a szívizomra. Az érintett esetek száma azonban alacsony és az időbeli kapcsolat nem egyértelmű. A szívelégtelenségben szenvedő betegek többségénél már a vizsgálatba történő belépéskor zavaró tényezők álltak fenn, és a vizsgáló személyek az okozati összefüggések értékelésénél a szívelégtelenséget valamennyi halálesetnél „nem összefüggésben lévőnek” tekintették. Ami a szívelégtelenség miatti haláleseteket illeti, ismert tény, hogy a halálok bizonyossággal nem jelölhető meg és csak nagyon kevés boncolást végeztek.

Az érintett személyek alacsony száma miatt nem lehetett következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy milyen mértékben járult hozzá a tamoxifen vagy a sugárkezelés a cardiovascularis következményekhez, és hogy van-e szinergia a tamoxifen-expozíció és hatásosság között. Athromboemboliás események azonban, mint a megnövekedett cardiovascularis mortalitás egyik lehetséges magyarázata, nem zárhatók ki teljes mértékben.

A cardiovascularis morbiditás és mortalitás vizsgálatára vonatkozó igény továbbra is fennáll. A megállapodott kockázatkezelési terv (Risk Management Plan, RMP) részeként egy új farmakoepidemiológiai vizsgálatot indítanak, egy szakvéleményen alapuló felügyeleti rendszert hoznak létre a cardiovascularis kockázatok jobb megértése érdekében. A vizsgálat célja a szívelégtelenség, a cardiovascularis mortalitás és morbiditás előfordulási gyakoriságának felmérése a prosztatarákban szenvedő betegek között és összehasonlítása az általános populáció adataival. Ezen túlmenően a vizsgálat ki fog terjedni a különböző

prosztatarák alcsoportokra, így Casodex-szel (bikalutamid) kezeltekre, valamint az LHRHanalógokkal, orchiectomiával és más hormonterápiákkal kezelt csoportokra.

Amint rendelkezésre áll az EPC adatok negyedik elemzése, azt is benyújtják.

Végeredményben a szívelégtelenségre vonatkozó adatok továbbra is kérdésesek és nem meggyőzőek, azonban nem változtatják meg jelentősen az előny/kockázat arányt a lokálisan előrehaladott prosztatatarákban szenvedő betegek kezelésében. Ezek az adatok azonban mégiscsak alátámasztják a Bizottságnak azt az álláspontját, miszerint az indikációt kizárólag a lokálisan előrehaladott prosztatatarák progressziója által nagymértékben veszélyeztetett betegekre kellene korlátozni.

Az ilyen betegek azonosítása olyan kritériumokon alapulhat, mint a PSA szint, a Gleason pontérték és a betegség stádiuma. Az EPC adatok alapján nehéz meghatározni egy specifikusabb cél populációt, a „nagy kockázat” általános kifejezés pedig jobban illik a standard ellátás helyi gyakorlatában fennálló nagy különbségekhez és az elengedhetetlenül szükséges változásokhoz, és emellett figyelembe veszi az egyes betegek azon számos változó jellemzőit is, melyek hozzájárulhatnak a progresszió kockázatához. Az orvosnak és a betegnek egyedileg kell eldöntenie, hogy melyik a legmegfelelőbb kezelés, megbeszélve az összes rendelkezésre álló kezelés hatásossági és tolerálhatósági jellemzőit, a betegség progressziójának valamennyi kockázati tényezőjét, és figyelembe véve a beteg életmódját. Az alkalmazási előírás (Summary of Product Characteristics, SPC) ennek megfelelően módosítva lett, az 5.1 pont pedig megemlíti, hogy a lokálisan előrehaladott prosztatatarákban szenvedő betegek számára „A betegség objektív progressziója rizikójának csökkenése ... különösen azoknál volt nyilvánvaló, akiknél a legmagasabb volt a betegség progressziójának kockázata. Ezért a kezelőorvos dönthet úgy, hogy azon betegek számára, akiknél alacsony a progresszió rizikója, az optimális kezelési stratégia – különösen radikális prostatectomiát követő adjuváns kezelés esetén – a hormonterápiának a progresszió tüneteinek megjelenéséig való késleltetése lehet.” A z alkalmazási előírás 5.1 pontja emellett tartalmazza az EPC tanulmány eredményességi mutatóinak kivonatát is.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel

- A Bizottság mérlegelte a 150 mg bicalutamid tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó 2001/83/EK módosított irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést.
- A Bizottság úgy ítélte meg, hogy a 150 mg bicalutamid hatásos a lokálisan előrehaladott prosztatatarák kezelésében; azonban a CHMP úgy ítélte meg, hogy a terápiás javallatot a progresszió nagy kockázatának kitett betegek kezelésére kell korlátozni.
- Tekintettel a rendelkezésre álló adatokra a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a 150 mg bicalutamid és a szívelégtelenség közötti lehetséges kapcsolat nem zárható ki, ezért úgy ítélte meg, hogy a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra irányuló vizsgálat szükségessége továbbra is fennáll. Az aggodalom eloszlatása érdekében a megállapodott kockázatkezelési terv részeként egy új epidemiológiai vizsgálatot fognak végezni.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy a 150 mg bicalutamidot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny/kockázat aránya a megállapodott korlátozott indikációban kedvező.

Következésképpen a CHMP javasolja valamennyi készítmény forgalomba hozatali engedélyét az alkalmazási előírás vonatkozó pontjainak a III. mellékletben közzétett módosításaival összhangban fenntartani, és a szakvélemény I. mellékletében hivatkozott valamennyi kérelemre a forgalomba hozatali engedélyt megadni.

III. MELLÉKLET

KIEGÉSZÍTÉSEK AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSHOZ

Megjegyzés: Az alábbi III. kiegészítés (Kiegészítések az alkalmazási előíráshoz) az a kiegészítés, amely a 150mg bicalutamid hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban a 31. cikkely alapján benyújtott előterjesztésre vonatkozó bizottsági döntéshez lett csatolva.

Az itt olvasható szöveg az adott időpontban volt érvényes.

A bizottsági döntést követően a tagállamok illetékes hatóságai módosítani fogják a III. kiegészítést, amennyiben szükséges. Ennek értelmében a III. kiegészítés itt olvasható szövegváltozata nem feltétlenül aktuális.

KIEGÉSZÍTÉSEK A 150 MG BIKALUTAMID HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ TERMÉKEK ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁNAK MEGFELELŐ PONTJAIHOZ

4.1 Terápiás javallatok

[.....]

A [márkanév] 150 mg filmtabletta önmagában vagy radikális prostatectomia vagy radioterápia mellett adjuváns terápiaként javallt lokálisan előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek kezelésére, akiknél magas a betegség progressziójának kockázata.

[.....]

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

[.....]

A Casodex (bicalutamid) 150 mg filmtablettát lokális (*T1-T2, N0 vagy NX, M0*) vagy lokálisan előrehaladott (*T3-T4, bármely N, M0; T1-T2, N+, M0*), nem metasztatikus prosztatákban három, 8113 betegen végzett placebo-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálat kombinált analízisével értékelték. Ezen vizsgálatokban a gyógyszert azonnali hormonterápiaként vagy radikális prostatectomia vagy radioterápia (primer külső besugárzás) mellett adjuváns kezelésként alkalmazták.

7,4 éves medián utánkövetésnél az összes, Casodex-szel kezelt betegek 27,4%-ánál, és az összes, placebóval kezelt beteg 30,7%-ánál észlelték a betegség objektív progresszióját.

A betegség objektív progressziója rizikójának csökkenése a legtöbb betegcsoportnál megfigyelhető volt, de különösen azoknál volt nyilvánvaló, akiknél a legmagasabb volt a betegség progressziójának kockázata. Ezért a kezelőorvos dönthet úgy, hogy azon betegek számára, akiknél alacsony a progresszió rizikója, az optimális kezelési stratégia – különösen radikális prostatectomiát követő adjuváns kezelés esetén – a hormonterápiának a progresszió tüneteinek megjelenéséig való késleltetése lehet.

Nem volt különbség a teljes túlélésben 7,4 éves medián utánkövetésnél, a mortalitás 22,9% volt (relatív hazard = 0,99; 95%-os CI 0,91–1,09), bár az előzetes alcsoport-elemzések során bizonyos tendenciák nyilvánvalóvá váltak.

A lokálisan előrehaladott prosztatákban szenvedő betegek progressziómentes túlélési és teljes túlélési adatait a következő táblázatokban foglaltuk össze:

1. táblázat Progressziómentes túlélés lokálisan előrehaladott betegségűnél terápiás alcsoportonként

Vizsgált betegcsoport	Események (%) a CASODEX-csoportban	Események (%) a placebo-csoportban	Relatív hazard (95%-os CI)
„Figyelő várakozás” (Watchful waiting)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 -0,73)
Radioterápia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 -0,78)
Radikális prostatectomia	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61- 0,91)

2. táblázat **Teljes túlélés lokálisan előrehaladott betegségénél terápiás alcsoportonként**

Vizsgált betegcsoport	Halálozás (%) a CASODEX-csoportban	Halálozás (%) a placebo-csoportban	Relatív hazard(95%-os CI)
„Figyelő várakozás” (Watchful waiting)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 -1,01)
Radioterápia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 -0,95)
Radikális prostatectomia	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85- 1,39)

A csak Casodex-szel kezelt lokális betegségben szenvedő betegek esetén nem volt jelentős különbség a progressziómentes túlélésben. A placebo-csoporttal összehasonlítva ezeknél a betegeknél a túlélés csökkenő trendje volt megfigyelhető (Relatív hazard=1,16; 95%-os CI 0,99–1,37).

Ennek figyelembevételével a Casodex alkalmazásának előny-kockázat profilja ennél a betegcsoportnál nem bizonyult kedvezőnek.

[.....]

IV MELLÉKLET
A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEI

A referencia tagállam (Reference Member State, RMS) által koordinált illetékes nemzeti hatóságoknak (National Competent Authorities, NCA) biztosítania kell, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai feleljenek meg a következő feltételeknek:

- Új farmakoepidemiológiai vizsgálato(ka)t kell indítani a cardiovascularis kockázat jobb megértése érdekében. A vizsgálat célja a szívelégtelenség előfordulási gyakoriságának, a cardiovascularis mortalitásnak és morbiditásnak felmérése a prosztatarákban szenvedő betegek között és összehasonlítása az általános populáció adataival. Ezen túlmenően a vizsgálatnak ki kell terjednie a különböző prosztatarák alcsoportokra, így a Casodex-szel (bicalutamid) kezeltre, valamint az LHRH -analógokkal, orchiectomiával és más hormonterápiákkal kezelt csoportokra. Ezeket az eredményeket meg kell küldeni a referencia tagállamnak és azon tagállamok illetékes nemzeti hatóságainak, ahol a bicalutamid 150 mg engedélyezett.
- Az EPC adatok negyedik elemzésének eredményét meg kell küldeni a referencia tagállamnak és azon tagállamok illetékes nemzeti hatóságainak, ahol a bicalutamid 150 mg engedélyezett.
- A rutin gyógyszer-biztonságossági intézkedéseken túlmenően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak valamennyi monitorozásra kiemelt azonosított és potenciális kockázatot követnie kell, aminek a következőkre kell kiterjednie:

Szívelégtelenség

Májelégtelenség

Intersticiális tüdőbetegség

Emlőrák

Bicalutamidot szedő betegek partnereinek terhességével kapcsolatos bejelentések