

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEI TITOLARI
DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
AT - Austria	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
AT - Austria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
BE - Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
BG - Bulgaria	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
CS - Repubblica Ceca	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
CS - Repubblica	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Ceca CY - Cipro	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
DA - Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
EL - Grecia	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
EL - Grecia	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
EL - Grecia	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
EL - Grecia	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
ET - Estonia	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
FI - Finlandia	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Peseri	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatat	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Biclad	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
FI - Finlandia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FI - Finlandia	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
FR - Francia	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
HU - Ungheria	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
HU - Ungheria	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
IS - Islanda	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	compresse rivestite con film	uso orale
IT - Italia	Astrazeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
LT - Lituania	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
LU - Lussemburgo	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
LV - Lettonia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
NO - Norvegia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	compresse rivestite con film	uso orale
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	compresse rivestite	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom			con film	
PT - Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
PT - Portogallo	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
PT - Portogallo	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
PT - Portogallo	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
RO-Romania	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
SK –Slovacchia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
SL - Slovenia	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	compresse rivestite	uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
SV - Svezia	15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	con film	
	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje			compresse rivestite con film	uso orale
UK - Regno Unito	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale
UK - Regno Unito	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	compresse rivestite con film	uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI BICALUTAMIDE 150 mg (Vedi Allegato I)

Antefatti

La bicalutamide è un antiandrogeno orale utilizzato nel trattamento del cancro prostatico. La bicalutamide 150 mg è commercializzata nell'UE sulla base di procedure nazionali e di mutuo riconoscimento. Le sue indicazioni autorizzate comprendono il trattamento di pazienti con cancro prostatico localmente avanzato come terapia immediata, da sola o come adiuvante dopo prostatectomia radicale o radioterapia. Il cancro prostatico localmente avanzato è costituito da tumori di grosse dimensioni o tumori diffusi ai linfonodi ma senza interessamento di altri organi.

Nel 2004 sono uscite 2 pubblicazioni riguardanti una 2^a analisi pre-pianificata del programma di studio *Early Prostate Cancer* (cancro prostatico precoce - EPC) su Casodex (bicalutamide).

Questi stessi dati sono stati presi in considerazione nel 2003 dal Regno Unito, lo Stato membro di riferimento (RMS), per la procedura di mutuo riconoscimento (MRP). Lo Stato membro di riferimento all'epoca aveva concluso che Casodex (bicalutamide) 150 mg non dovesse essere utilizzato nel trattamento del cancro prostatico "localizzato", pur ritenendo che il rapporto rischi/benefici rimanesse positivo in pazienti selezionati con cancro prostatico "localmente avanzato" come terapia immediata, da sola o come terapia adiuvante dopo prostatectomia radicale o radioterapia. Il paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato per evidenziare che la strategia medica ottimale per un paziente a basso rischio di progressione della malattia, soprattutto nell'ambito della terapia adiuvante successiva a prostatectomia radicale, potrebbe essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segni che indichino la progressione della malattia.

Dopo la loro revisione di questi dati effettuata nel 2004 e a causa delle conseguenti proprie preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di bicalutamide 150 mg nel cancro prostatico localmente avanzato, nell'agosto 2005 l'autorità regolatoria belga ha sospeso la propria autorizzazione nazionale all'immissione in commercio per Casodex (bicalutamide) 150 mg.

In considerazione delle preoccupazioni relative alla sicurezza ed all'efficacia di bicalutamide 150 mg, l'autorità nazionale competente (NCA) del Belgio ha ritenuto di procedere a una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici nell'interesse della salute pubblica. Il 27 luglio 2006, perciò, il Belgio ha deferito la questione al CHMP ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

I quattro aspetti sollevati nel deferimento riguardano le analisi del programma "Cancro prostatico precoce" (EPC):

- mancanza di un beneficio globale sulla sopravvivenza rispetto agli eventi avversi nel "cancro prostatico localmente avanzato";
- preoccupazioni statistiche relative all'analisi di molteplicità;
- livelli di cure dei gruppi placebo negli studi pertinenti;
- numero di morti per scompenso cardiaco.

Sulla base delle preoccupazioni sollevate, le seguenti domande sono state poste ai richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito dell'"Elenco di domande" consolidato del CHMP, le cui risposte hanno formato la base per la rivalutazione del rapporto rischi/benefici da parte dello stesso CHMP.

- 1/ Come giustifica la ditta l'indicazione di bicalutamide 150 mg per il cancro prostatico localmente avanzato, essendo al corrente dell'assenza di una sopravvivenza globale statisticamente significativa e dell'esistenza di importanti effetti collaterali?
- 2/ Come giustifica la ditta l'assenza di correzione per le analisi di molteplicità nella valutazione dei risultati del cancro prostatico precoce?

- 3/ Come giustifica la ditta il fatto che il braccio placebo non abbia ricevuto un trattamento adeguato secondo l'attuale pratica medica standard e perché questo fatto non è stato tenuto in considerazione nell'analisi dei risultati dello studio sul cancro prostatico precoce?
- 4/ Come può escludere la ditta il ruolo della bicalutamide 150 mg nell'aumento della mortalità da scompenso cardiaco nel braccio trattato con Casodex nello studio sul cancro prostatico precoce?

Lo scopo del deferimento ha incluso tutte le domande di Autorizzazione all'immissione in commercio pendenti così come tutte le autorizzazioni per specialità medicinali contenenti 150 mg di bicaludine. Inoltre, il deferimento ha riguardato solamente l'indicazione per il cancro avanzato alla prostata sulla base del programma dello studio Early Prostate Cancer e il testo direttamente correlato nelle sezioni 4.1 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Altri aspetti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'altra indicazione per la bicalutamide 150 mg approvata in alcuni Stati Membri non erano compresi nello scopo del deferimento.

Considerazioni sul rapporto rischi/benefici

Quando è iniziato il programma sul cancro prostatico precoce (EPC) più di 8 anni fa, lo scopo era quello di documentare il beneficio della terapia precoce con bicalutamide rispetto al placebo in monoterapia o come terapia adiuvante dopo chirurgia o radioterapia. La mancanza di un vasto consenso nella terapia standard per il cancro prostatico precoce ne ha reso difficile lo studio. Lo studio EPC rappresentava un progetto empirico, ossia comparava generalmente Casodex (bicalutamide) alla terapia standard in ciascuna regione interessata.

È riconosciuto che, in generale, nel cancro prostatico localmente avanzato non si ha un beneficio statisticamente significativo. Tuttavia, lo studio ha fornito risultati positivi per l'endpoint primario della sopravvivenza senza progressione, sia in generale sia nei sottogruppi con patologia localmente avanzata.

Al momento dell'autorizzazione iniziale per l'indicazione del cancro prostatico precoce, i dati di sopravvivenza globale erano troppo precoci per essere analizzati; tuttavia, la successiva analisi di questo endpoint negli stessi sottogruppi ha senso e si osservano tendenze favorevoli nella sopravvivenza globale nei pazienti con malattia localmente avanzata trattati con Casodex (bicalutamide) in monoterapia e nei pazienti trattati anche con radioterapia.

In riferimento alla questione sollevata della molteplicità, si considera appropriato valutare i sottogruppi da un punto di vista statistico, dato che essi hanno permesso di restringere l'indicazione ai pazienti con un rapporto rischi/benefici più favorevole per bicalutamide 150 mg. Per di più, questi non sono sottogruppi arbitrari, ma sono impliciti nell'indicazione proposta e corrispondono alla classificazione, al trattamento e allo studio del cancro prostatico; i risultati sono coerenti con le aspettative. Sembra intuitivo il fatto che l'aggiunta di bicalutamide nei pazienti con prognosi favorevole, sottoposti anche a trattamenti con intento terapeutico, possa conferire un beneficio minore rispetto ad altri pazienti. Inoltre, il vantaggio di sopravvivenza osservato nei pazienti con malattia localmente avanzata trattati con radioterapia appare coerente con quello osservato negli studi precedenti ed è plausibile la presenza di un effetto sinergico con la radioterapia stessa. Nei pazienti con cancro prostatico precoce, a causa del suo decorso insidioso, è difficile ottenere dati di sopravvivenza. Per questi motivi il CHMP ritiene che i risultati di sopravvivenza senza progressione siano importanti e possano essere considerati per il loro valore positivo. La progressione della malattia può essere associata a problemi come metastasi ossee dolorose, compressione midollare, fratture patologiche e ostruzione urinaria. I risultati della sopravvivenza senza progressione sono illustrati in appresso.

Sopravvivenza senza progressione nella malattia localmente avanzata per sottogruppo terapeutico

Popolazione studiata	Eventi (%) nei pazienti trattati con Casodex	Eventi (%) nei pazienti trattati con placebo	Hazard ratio CI 95%
<i>Vigile attesa</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (da 0,49 a 0,73)
<i>Radioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (da 0,40 a 0,78)
<i>Prostatectomia radicale</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (da 0,61 a 0,91)

In particolare, per quanto riguarda la sopravvivenza senza progressione si osserva un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente importante nei pazienti con cancro prostatico localmente avanzato trattati con Casodex (bicalutamide) rispetto al placebo (progressione del 58% rispetto al 69% nei pazienti che non sono stati trattati con terapie adiuvanti chirurgiche o radioterapiche).

Il beneficio è solitamente una funzione della progressione del rischio e nei pazienti con malattia localmente avanzata il beneficio è ridotto dopo l'intervento chirurgico o nei casi in cui la radioterapia ha probabilità di essere curativa.

Il disegno empirico degli studi che hanno confrontato Casodex (bicalutamide) 150mg o placebo somministrati in aggiunta alla "terapia standard" si considera ragionevole in riferimento all'adeguatezza della terapia nel gruppo placebo degli studi EPC, in quanto al momento dell'inizio di questi studi non esisteva una terapia standard ampiamente condivisa nel cancro prostatico localmente avanzato (fatto che persiste tuttora). Nessuno degli studi EPC richiedeva, nei pazienti del gruppo placebo, di sospendere il trattamento fino alla progressione clinica. I livelli mediani di PSA per l'inizio della terapia attiva per ciascun sottogruppo sono al di sopra della soglia indicata nelle linee guida attuali della *European Association of Urology* (EAU, Associazione europea di urologia).

Questi risultati devono naturalmente essere controbilanciati dai noti problemi di tollerabilità di Casodex (bicalutamide). Sono stati messi in evidenza ginecomastia e dolore mammario (soprattutto durante il 1° anno di assunzione), che in molti pazienti possono essere trattati. Negli studi clinici questi effetti avversi erano gravi nel 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente dopo la sospensione della terapia, soprattutto dopo un trattamento prolungato. Le linee guida dell'EAU suggeriscono, per trattare questi sintomi, di utilizzare un'irradiazione mammaria preventiva, tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, anche se questi farmaci non sono autorizzati per questo impiego.

Le ulteriori analisi richieste sui dati dello studio EPC confermano l'aumento del rischio di morte classificata come scompenso cardiaco (senza tuttavia un eccesso di rischio globale sul sistema cardiovascolare) e un aumento del rischio di sintomi urogenitali (compresi ginecomastia e dolore mammario), soprattutto durante il primo anno di assunzione; tali analisi indicano inoltre l'assenza di effetti avversi sugli eventi tromboembolici durante il follow-up (sostenuti da un gruppo di eventi non correlati agli effetti ormonali). Non si sono osservate prove di un eccesso di mortalità globale.

Facendo riferimento alla mortalità per scompenso cardiaco, da quando è stato sollevato questo problema i titolari dell'autorizzazione al commercio hanno inoltrato alcuni nuovi dati, in particolare i risultati di un ulteriore studio clinico, una revisione aggiornata della letteratura e una revisione aggiornata della loro banca dati sulla sicurezza. Il numero di pazienti interessati è relativamente piccolo, non c'è un tipo uniforme di morte per scompenso cardiaco sul lungo periodo e si osserva una certa inaffidabilità nella scelta di questa causa come causa di morte. Non è possibile escludere tuttavia un'associazione con la bicalutamide.

Benché questa tipologia di eventi avversi deponga contro un ruolo dell'aumentato livello estrogenico, è noto che il miocardio contiene recettori per gli androgeni e potrebbe essere interessato dalla deprivazione androgenica a lungo termine. Il numero di casi interessati, tuttavia, è relativamente piccolo e non esiste una chiara relazione temporale.

Al momento dell'ingresso nello studio la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco aveva fattori di confondimento e la valutazione della causalità effettuata dai ricercatori per tutte le morti relativamente allo scompenso cardiaco concludeva "non correlato". In riferimento alle morti per scompenso cardiaco, è noto che l'assegnazione della causa di morte non è affidabile e sono state effettuate pochissime autopsie.

A causa del numero limitato di soggetti pertinenti non è stato possibile trarre alcuna conclusione riguardo al contributo di tamoxifene o radioterapia sugli esiti cardiovascolari o sul fatto che l'esposizione al tamoxifene avesse un effetto sinergico con l'efficacia. Tuttavia non è possibile escludere completamente gli eventi tromboembolici come spiegazione concomitante dell'aumento della mortalità cardiovascolare.

Permane quindi la necessità di studiare ulteriormente la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Un nuovo studio di farmacoepidemiologia sarà intrapreso nel contesto di un piano concordato per la gestione del rischio (RMP), un impegno successivo al parere per una migliore comprensione del rischio cardiovascolare. Lo scopo dello studio è quello di valutare l'incidenza dello scompenso cardiaco, della morbilità e della

mortalità cardiovascolare nei pazienti con cancro prostatico rispetto alla popolazione generale. Lo studio, inoltre, comprenderà sottogruppi di pazienti con cancro prostatico in modo da includere i pazienti trattati con Casodex (bicalutamide) e quelli trattati con analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH), orchietomia e altre terapie ormonali.

Anche la 4^a analisi dei dati dell'EPC sarà inoltrata quando disponibile.

In conclusione, i dati relativi allo scompenso cardiaco continuano a destare preoccupazione e non sono conclusivi, ma non alterano significativamente il rapporto rischi/benefici nei pazienti con cancro prostatico localmente avanzato. Questi dati, tuttavia, sostengono la posizione del comitato sul fatto che l'indicazione debba essere limitata a pazienti selezionati con cancro prostatico localmente avanzato ad alto rischio di progressione.

L'identificazione di questi pazienti si potrebbe basare su criteri come i livelli di PSA, il punteggio di Gleason e lo stadio della malattia. Una popolazione bersaglio più specifica è difficile da definire sulla base dei dati dell'EPC e il termine generico "alto rischio" si adatta meglio a grandi differenze di pratica locale e variazioni inevitabili dello standard di cura, e tiene conto delle numerose variabili del singolo paziente che possono contribuire al rischio di progressione. I pazienti e i medici devono decidere la terapia più adeguata al singolo individuo, discutere l'efficacia e la tollerabilità di tutti i trattamenti a disposizione, nonché tutti i fattori di rischio di progressione della malattia, e tenere in considerazione lo stile di vita del paziente. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato conformemente e, al paragrafo 5.1, fa presente che nei pazienti con malattia localmente avanzata "[u]na riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia [...] era più evidente nei pazienti con il maggior rischio di progressione". Perciò i medici possono decidere che la strategia ottimale per un paziente a basso rischio di progressione, soprattutto nel contesto di una terapia adiuvante dopo una prostatectomia radicale, sia quella di la terapia ormonale fino alla comparsa di segni di progressione della malattia. La sezione 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto comprende anche la sintesi dei risultati sull'efficacia desunti dallo studio EPC.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- il Comitato ha preso in esame il deferimento richiesto ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti bicalutamide 150 mg;
- il Comitato ha concluso che la bicalutamide 150 mg è efficace nella terapia del cancro prostatico localmente avanzato; il CHMP tuttavia ha ritenuto altresì che l'indicazione terapeutica debba essere limitata al trattamento dei pazienti con alto rischio di progressione della malattia;
- alla luce dei dati a disposizione, il CHMP ha concluso che non si possa escludere una potenziale associazione tra l'uso di bicalutamide 150 mg e lo scompenso cardiaco, e quindi ha ritenuto che fosse ancora necessario un ulteriore studio su morbilità e mortalità cardiovascolare. Per soddisfare questa necessità sarà effettuato un nuovo studio epidemiologico nel contesto del piano concordato per la gestione dei rischi;
- il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti bicalutamide 150 mg è favorevole per le limitate indicazioni concordate.

Di conseguenza il CHMP ha raccomandato di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i prodotti medicinali e di concedere le autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i richiedenti citati nell'allegato I del parere, conformemente alle modifiche ai relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto riportato nell'allegato III del parere.

ALLEGATO III

EMENDAMENTI AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Nota: il presente allegato III (modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto) è lo stesso che figurava in allegato alla decisione della Commissione relativa al deferimento ai sensi dell'articolo 31 per i medicinali contenenti bicalutamide 150 mg
Il testo era valido in quel momento.**

Dopo la decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati membri aggiorneranno come richiesto l'allegato III. Pertanto, tale allegato può non rappresentare il testo attuale.

**EMENDAMENTI CHE DEVONO ESSERE INSERITI NELLA RELATIVA SEZIONE DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DEI PRODOTTI
MEDICINALI CHE CONTENGONO BICALUTAMIDE 150 MG**

4.1 Indicazioni terapeutiche

[.....]

[Nome di fantasia] 150 mg è indicato in monoterapia o come adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia in pazienti affetti da carcinoma della prostata localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

[.....]

5.1 Proprietà farmacodinamiche

[.....]

Casodex (bicalutamide) 150 mg è stato valutato come trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0) non metastatico in un'analisi congiunta di 3 studi controllati verso placebo in doppio cieco su 8113 pazienti, nei quali il farmaco è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia, (principalmente esterna). A 7,4 anni di follow up mediano, il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con Casodex e con placebo, hanno mostrato progressione obiettiva della malattia.

Una riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia è stata osservata nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata più evidente in quelli con il più alto rischio di progressione della malattia.

Pertanto, i medici possono decidere che la strategia medica ottimale per un paziente con un basso rischio di progressione della malattia, particolarmente nel contesto di terapia adiuvante a seguito di prostatectomia radicale, possa essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segnali di progressione della malattia.

Non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale al follow up mediano di 7,4 anni con il 22,9% di mortalità (HR= 0,99; 95% IC 0,91-1,09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative di sottogruppi.

I dati di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle qui di seguito:

Tabella 1 Sopravvivenza libera da progressione nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

<i>Popolazione analizzata</i>	<i>Eventi (%) nei pazienti trattati con Casodex</i>	<i>Eventi (%) nei pazienti trattati con placebo</i>	<i>Hazard ratio (95% IC)</i>
<i>Vigile attesa</i>	<i>193/335 (57,6)</i>	<i>222/322 (68,9)</i>	<i>0,60 (0,49-0,73)</i>
<i>Radioterapia</i>	<i>66/161 (41,0)</i>	<i>86/144 (59,7)</i>	<i>0,56 (0,40-0,78)</i>
<i>Prostatectomia radicale</i>	<i>179/870 (20,6)</i>	<i>213/849 (25,1)</i>	<i>0,75 (0,61-0,91)</i>

Tabella 2 Sopravvivenza globale nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

<i>Popolazione analizzata</i>	<i>Decessi (%) nei pazienti trattati con Casodex</i>	<i>Decessi (%) nei pazienti trattati con placebo</i>	<i>Hazard ratio (95% IC)</i>
<i>Vigile attesa</i>	<i>164/335 (49,0)</i>	<i>183/322 (56,8)</i>	<i>0,81 (0,66-1,01)</i>
<i>Radioterapia</i>	<i>49/161 (30,4)</i>	<i>61/144 (42,4)</i>	<i>0,65 (0,44-0,95)</i>
<i>Prostatectomia radicale</i>	<i>137/870 (15,7)</i>	<i>122/849 (14,4)</i>	<i>1,09 (0,85-1,39)</i>

Nei pazienti con malattia localizzata trattati con Casodex in monoterapia, non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti vi è stata inoltre una tendenza verso una ridotta sopravvivenza confrontata con i pazienti trattati con placebo (HR= 1,16; 95% IC 0,99-1,37). In base a ciò, il profilo rischio-beneficio per l'uso di Casodex non viene considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti (NCA), coordinate dallo Stato membro di riferimento (RMS), garantiscono che i titolari dell'AIC rispetteranno le seguenti condizioni:

- Un nuovo studio o nuovi studi di farmacoepidemiologia dovranno essere intrapresi per consentire di meglio comprendere il rischio cardiovascolare. Lo scopo dello studio dovrà essere quello di valutare l'incidenza dello scompenso cardiaco, della morbidità cardiovascolare e della mortalità nei pazienti con cancro prostatico rispetto alla popolazione generale. Lo studio inoltre dovrà comprendere sottogruppi di pazienti con cancro prostatico, in modo da includere quelli in terapia con bicalutamide e quelli trattati con analoghi dell'LHRH, orchiectomia e altre terapie ormonali. I risultati dovranno essere inviati all'RMS e alle NCA degli Stati nei quali bicalutamide 150 mg è autorizzata.
- I risultati della 4^a analisi dell'EPC dovranno essere inviati all'RMS e alle NCA degli Stati nei quali bicalutamide 150 mg è autorizzata.
- Per tutti i titolari dell'AIC le attività routinarie di farmacovigilanza, i rischi noti e quelli potenziali evidenziati dal monitoraggio intensivo e dal follow-up devono comprendere:

Scompenso cardiaco

Insufficienza epatica

Patologia polmonare interstiziale

Cancro della mammella

Relazioni relative a gravidanze di partner di pazienti in terapia con bicalutamide