

ALLEGATO I

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

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Danimarca	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublino, Irlanda		Vantas	50 mg	Impianto	Sottocutaneo	50 mg
Germania		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublino, Irlanda	Vantas	50 mg	Impianto	Sottocutaneo	50 mg
Irlanda		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublino, Irlanda	Vantas	50 mg	Impianto	Sottocutaneo	50 mg
Italia		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublino, Irlanda	Vantas	50 mg	Impianto	Sottocutaneo	50 mg
Spagna		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublino, Irlanda	Vantas	50 mg	Impianto	Sottocutaneo	50 mg
Regno Unito		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublino, Irlanda	Vantas	50 mg	Impianto	Sottocutaneo	50 mg

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI VANTAS (si veda l'allegato I)

All'inizio del suo ciclo naturale, il carcinoma della prostata è androgeno-dipendente. In una fase successiva del decorso clinico diventa androgeno-indipendente ed è refrattario alla terapia ormonale. Tuttavia, anche allo stadio di androgeno-indipendenza, vi sono buone probabilità che il carcinoma prostatico contenga sottopopolazioni di cellule androgeno-dipendenti. Sulla scorta di questi dati limitati, la soppressione continua degli androgeni negli uomini con carcinoma della prostata androgeno-dipendente (AIPD) rappresenta l'attuale standard terapeutico. In passato la soppressione della produzione di testosterone si otteneva mediante orchietomia bilaterale (castrazione chirurgica). Negli ultimi due decenni, per ottenere l'ablazione androgenica, si è fatto ricorso all'iniezione di agonisti dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LH-RHa) ad azione prolungata. In linea di principio, affinché la terapia antiandrogenica riduca al minimo la stimolazione delle cellule tumorali è importante ottenere concentrazioni sieriche di testosterone il più possibili basse. In genere, concentrazioni di testosterone sierico corrispondenti ai livelli di castrazione sono state fissate a meno di 50 ng/dL (1,7 nmol/L), per la variabilità nota dei valori nei laboratori di riferimento. Il raggiungimento di livelli di castrazione di testosterone è un endpoint surrogato accettabile nel carcinoma prostatico di stadio avanzato sensibile al trattamento ormonale, che può tradursi in una riduzione del dolore da metastasi ossee, nel miglioramento del flusso urinario e, in taluni casi, nel rallentamento della progressione del tumore, sebbene non sia stato dimostrato con chiarezza un beneficio di sopravvivenza. L'ablazione androgena è considerata un trattamento palliativo. Inoltre, la riduzione di testosterone a livelli di castrazione è stata accettata dal CHMP come valido surrogato dell'efficacia clinica nel carcinoma prostatico di stadio avanzato nel 2004, nell'ambito della consulenza scientifica fornita dal gruppo di lavoro per la consulenza scientifica. Pertanto, l'endpoint farmacologico documentato di testosterone sierico < 50 ng/dL, documentato per Vantas negli studi 302, 301 nonché nell'estensione di lungo termine dello studio 301, è un endpoint di efficacia primario accettabile nei pazienti con carcinoma della prostata di stadio avanzato.

Data un'efficacia del 98-100% nella riduzione del testosterone sierico, ulteriori studi comparativi attivi sarebbero ridondanti e quindi non sono considerati necessari. Si potrebbe utilizzare un altro agonista dell'LHRH, ma ciò è superfluo, considerando la metanalisi presentata dal richiedente; l'orchietomia non è accettabile se esistono metodi reversibili, il DES è obsoleto e gli androgeni non steroidei possono avere minore efficacia se usati in monoterapia.

La banca dati sulla sicurezza sembra poco nutrita, ma non sono emersi casi inattesi correlati alla sicurezza, né nel corso della sorveglianza post-commercializzazione sul territorio americano né durante le sperimentazioni cliniche. I dati provenienti dall'estensione di lungo termine dello studio 301 confermano la sicurezza di lungo termine nei pazienti trattati con Vantas per due o più anni. Si deve fare una distinzione tra aspetti collegati alla sicurezza della terapia androgeno-soppressiva, in generale, e la sicurezza (locale) del farmaco in questione. La sicurezza della soppressione androgenica è ben nota e non è necessario raccogliere ulteriori informazioni per questo prodotto. La sicurezza locale di Vantas è stata sufficientemente esaminata e non si ritengono necessari ulteriori studi comparativi. La proposta del richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di includere cinque avvertenze relative alla sicurezza nel piano di gestione dei rischi viene approvata (due avvertenze riguardano, nello specifico, la formulazione unica di Vantas, mentre le altre tre sono classificate come effetti di classe: espulsioni, cellulite, arrossamento, osteoporosi e prolungamento del tratto QT).

In conclusione, il CHMP concorda che le risposte presentate dal richiedente indicano che gli aspetti problematici sono stati risolti. Vantas è un nuovo agonista dell'LHRH e questa classe farmacologica è stata introdotta per il trattamento del carcinoma prostatico di stadio avanzato più di 20 anni fa. Non vi sono indicazioni che un qualsiasi membro di questa classe presenti differenze in termini di efficacia e sicurezza, e Vantas non sembra fare eccezione in tal senso. I dati raccolti dall'estensione di lungo

termine dello studio *301* riguardanti l'efficacia e la sicurezza confermano l'efficacia e la sicurezza nel lungo termine per i pazienti che ricevono un trattamento palliativo del carcinoma prostatico di stadio avanzato con somministrazione di istrelina per due o più anni. Il CHMP chiede l'inserimento, così come proposto dal richiedente/titolare dell'AIC, delle cinque avvertenze relative alla sicurezza durante la farmacovigilanza nel piano di gestione del rischio (si veda sopra).

Il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono le versioni definitive ottenute nel corso della procedura del gruppo di coordinamento e riportate nell'allegato III per Vantas.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni definitive prodotte durante la procedura del gruppo di coordinamento.