

ANNESS I

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTTI
FARMAĊEWTIĊI, ROTTI MINN FEJN JINGHATA, APPLIKANTI, DETENTURI TA' L-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
AT - L-Awstrija	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
AT - L-Awstrija	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
AT - L-Awstrija	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
AT - L-Awstrija	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
BE - Il – Belġju	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
BG- Il-Bulgarija	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
CS- Ir-Repubblika Ċeka	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
CS- Ir-Repubblika	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
Ċeka CY- Ċipru	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
DA- Id - Danimarka	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
EL - Il- Greċja	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
EL - Il- Greċja	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
EL - Il- Greċja	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
EL - Il- Greċja	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
ET- L- Estonja	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- Il- Finlandja	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
FI- II- Finlandja	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT-Arzneimittel	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
FI- II- Finlandja	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Peseri Trading Limited El Greco House	Bicalutamide Peseri	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatat	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Peseri Trading Limited El Greco House	Biclad	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
FI- II- Finlandja	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FI- II- Finlandja	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
FR- Franza	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
HU- L- Ungerija	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
HU- L- Ungerija	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
IS – L-Islanda	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
IT – L- Italja	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
LT – II- Litwanja	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
LU – II - Lussemburgu	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
LV – II – Latvja	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
NO – In-Norveġja	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
PL – II -	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
Polonja	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom				
PT – Il - Portugall	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
PT – Il - Portugall	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
PT – Il - Portugall	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
PT – Il - Portugall	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
RO – Ir - Rumanija	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
SK – Is-Slovakkja	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
SL – Is-	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u>	<u>Detentur ta' l-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>Isem ivvintat</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Rotta minn fejn jinghata</u>
Slovenja	15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom				
SV – L- Isvezja	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
UK – Ir- Renju Unit	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
UK – Ir- Renju Unit	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDI TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT IPPREŻENTATI MILL-EMEA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU GLOBALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PRODOTTI MEDIČINA LI FIHOM BICALUTAMIDE 150 mg (ara Anness I)

Sfond

Bicalutamide hu prodott anti-androġeniku orali użat fil-ġestjoni tal-kanċer tal-prostata. Bicalutamide 150 mg iddahhal fis-suq fl-UE wara proċeduri ta' l-applikazzjoni tar-Rikonoxximent nazzjonali u Reċiproku. L-awtorizzazzjonijiet indikati jinkludu t-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalment avanzat, bħala terapija immedjata, wahdu jew flimkien ma' trattament bit-tnehhija radikali tal-prostata jew bir-radjuoterapija. Kanċer tal-prostata lokalment avanzat jirreferi għal tumuri ikbar jew tumuri mifruxa fin-nodi limfatiċi, iżda li ma jinkludux firxa lejn organi oħra.

Fl-2004 kienu ppubblikati żewġ pubblikazzjonijiet b'dettalji dwar it-tieni analiżi tal-programm ta' studju ta' Casodex (bicalutamide) *Early Prostate Cancer* (EPC).

Dan l-istess tagħrif ġie ikkunsidrata mir-Renju Unit, l-Istat Membru ta' Referenza (RMS) għall-Proċedura tar-Rikonoxximent Reċiproku (MRP), fl-2003. Fl-istess żmien, l-RMS ikkonkluda li Casodex (bicalutamide) 150 mg m'għandux jintuża fit-trattament ta' kanċer tal-prostata 'lokalizzat', madankollu, ġie konkluż li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju baqa' pożittiv għal pazjenti magħzula fil-kanċer tal-prostata 'lokalment avanzat', bħala terapija immedjata jew wahdu jew bħala zieda mat-trattament bit-tnehhija radikali tal-prostata jew bir-radjuoterapija. It-Taqsima 5.1 ta' l-SPC ġiet emendata biex tinnotta li l-istrateġija medika ottima għal pazjent b'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda, partikolarment bħala zieda mat-trattament wara t-tnehhija radikali tal-prostata, tista' tkun dik li tipposponi it-terapija ormonali sakemm ikun hemm sinjali li l-marda tkun qed tipprogressa.

Wara l-analiżi tagħhom ta' dan it-tagħrif li wettqu fl-2004 u minhabba l-preokkupazzjonijiet li konsegwentement irriżultaw minn naħa tagħhom dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' bicalutamide 150 mg fil-kanċer tal-prostata lokalment avanzat, l-Awtorità Regolatorja Belġjana ssospendiet l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għal Casodex (bicalutamide) 150 mg f'Awwissu 2005.

Fl-isfond tat-thassib dwar is-sigurtà u l-effikaċja għal bicalutamide 150 mg l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali (NCA) fil-Belġju qieset li kien fl-interess għas saħħa pubblika li ssir valutazzjoni mill-ġdid tal-benefiċċju u r-riskju. Għalhekk, fis-27 ta' Lulju il-Belġju rrefera l-kwistjoni għall-konsiderazzjoni mis-CHMP skond l-Artiklu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata.

L-erba' kwistjonijiet imressqa għar-referenza jikkonċernaw l-analiżi tal-programm *Early Prostate Cancer* (EPC)

- in-nuqqas ta' benefiċċju globali fis-sopravivenza kontra l-avvenimenti mhux mixtieqa fil-'kanċer tal-prostata lokalment avanzat';
- thassib statistiku dwar il-multipliċità;
- l-istandard tal-kura tal-grupp tal-plaċebo fl-istudji relevanti;
- l-ghadd ta' mwiet minhabba kollass tal-qalb.

Minhabba t-thassib li tqajjem, tressqu dawn il-mistoqsijiet lill-Applikanti/Deteneturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq bħala parti mil-Lista konsolidata ta' Mistoqsijiet mis-CHMP, li t-twegibiet għalihom kienu l-baži tal-valutazzjoni mill-ġdid tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju mis-CHMP:

- 1/ Il-kumpanija kif tiġġustifika l-indikazzjoni ta' bicalutamide 150 mg għall-kanċer tal-prostata lokalment avanzat meta taf li m'hemmx sopravivenza globali statistikament sinifikanti u hemm effetti mhux mixtieqa importanti?
- 2/ Il-kumpanija kif tiġġustifika n-nuqqas ta' aġġustament għat-testijiet tal-multipliċità fl-analiżi tar-riżultati ta' l-EPC?
- 3/ Il-kumpanija kif tiġġustifika l-fatt li l-grupp li ngħata l-plaċebo ma ngħatax trattament xieraq skond l-istandards attwali tal-kura u l-fatt li dan ma ġiex ikkunsidrat fl-analiżi tar-riżultati ta' l-EPC?

- 4/ Il-kumpanija kif tista' teskludi li bicalutamide 150 mg seta' kellu x'jaqsam maż-żieda fil-mortalità minhabba kollass tal-qalb fil-grupp li kien qed jinghata Casodex fl-istudju EPC?

L-iskop tar-referenza kien jinkludi wkoll l-applikazzjonijiet kollha għal Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq li huma pendenti kif ukoll l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq kollha ta' prodotti mediċinali li fihom bicalutamide 150mg. Ir-referenza kienet tikkonċerna biss l-indikazzjoni tal-kanċer tal-prostata lokalmement avvanzat ibbażata fuq il-programm ta' studju *Early Prostate Cancer* (EPC) u l-kliem direttament relatat li hemm fit-taqsima 4.1 u 5.1 tal- SPC.

Aspetti oħra tal- SPC kif ukoll l-indikazzjoni l-oħra għal bicalutamide 150mg, li hija approvata f'xi stati membri tal – EU, ma kinux fl-iskop ta' din ir-referenza.

Kunsiderazzjonijiet tal-Benefiċċju/Riskju

Meta nbeda l-programm ta' l-EPC iktar minn tmien snin ilu, l-għan kien li jiġi dokumentat il-benefiċċju ta' terapija bikrija b' bicalutamide mqabbla ma' placebo bħala t-terapija ewlenija jew bħala terapija miżjuda mal-kirurġija jew mar-radjuoterapija. In-nuqqas ta' qbil vast dwar l-istandard ta' kura għall-kanċer bikri tal-prostata jgħid li diffikultajiet f'dan l-istudju. L-istudju ta' l-EPC kien disinn empiriku, fi kliem ieħor, huwa qabbel b'mod ġenerali lill-Casodex (bicalutamide) ma' l-istandard tal-kura f'kull reġjun in kwistjoni.

Hu magħruf li m'hemmx benefiċċju fis-sopravivenza statistikament sinjifikanti fil-kanċer tal-prostata lokalmement avvanzat. Madankollu, l-istudju kien pożittiv għall- indikatur primarju tas-sopravivenza mingħajr progressjoni, kemm globalment kif ukoll fil-gruppi avvanzati lokalmement.

Fl-awtorizzazzjoni inizjali ta' l-indikazzjoni bikrija tal-kanċer tal-prostata, it-tagħrif għas-sopravivenza globali kien immatur wisq biex seta' jippermetti li ssir analiżi, madankollu jagħmel sens li sussegwentament jiġi analizzat dan l-indikatur fl-istess sottogruppi, u hemm tendenzi favorevoli fis-sopravivenza globali tal-pazjenti b'mard lokalmement avvanzat li kienu qed jirċievu Casodex (bicalutamide) waħdu, u għall-pazjenti li kienu qed jirċievu wkoll ir-radjuoterapija.

Dwar il-kwistjoni tal-multipliċità li tqajmet, hu meqjus xieraq li wieħed iħares lejn is-sottogruppi minn perspettiva statistika, għax dawn għenu fit-tnaqqis ta' l-indikazzjoni għal pazjenti b'bilanċ favorevoli fil-benefiċċju/riskju għal bicalutamide 150 mg. Barra minn hekk, dawn m'humiex sottogruppi arbitrari iżda huma impliċiti fl-indikazzjoni proposta, jikkorrispondu għall-mod li hu klassifikat, ġestit u studjat il-kanċer tal-prostata, u r-riżultati huma konsistenti ma' dak li seta' kien mistenni. Jidher li għal pazjenti bi pronjożi tajba li kienu rċew ukoll trattament b'intenzjoni ta' fejqan, iż-żieda ta' bicalutamide tista' twassal għal inqas benefiċċji milli f'pazjenti oħra. Barra minn hekk, il-vantaġġ fis-sopravivenza osservata fil-pazjenti b'mardiet lokalmement avvanzati li kienu qed jinghataw ir-radjuoterapija jidher li hu konsistenti ma' dak li deher fl-istudji ta' qabel, u effett sinergistiku mar-radjuoterapija hu plawisibbli. Hu diffiċli li jinkiseb tagħrif fuq is-sopravivenza globali fil-pazjenti bil-kanċer tal-prostata bikri minhabba r-rotta insidjuża tiegħu. Minhabba dawn ir-raġunijiet, is-CHMP jikkunsidra li r-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni huma importanti u jistgħu jiġu kkunsidrati fuq il-merti tagħhom. Il-progressjoni tal-marda tista' tiġi assoċjata ma' problemi bħall-metastasi bl-uġiħ fil-ghadam, kompressjoni tal-korda, ksur patoloġiku u ostakoli urinari. Ir-riżultati tal-PFS qed jinghataw hawn taht:

Sopravivenza mingħajr progressjoni f'mard lokalmement avvanzat, skond is-sotto grupp tat-terapija

Popolazzjoni Studjata	Avvenimenti (%) fil-pazjenti li ngħataw Casodex	Avvenimenti (%) fil-pazjenti li ngħataw il-placebo	Proporzjon ta' periklu (95% CI)
<i>Stennija bl-attenzjoni</i>	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 sa 0.73)
<i>Radjuoterapija</i>	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 sa 0.78)
<i>Tnehhija radikali tal-prostata</i>	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 sa 0.91)

B'mod partikolari, hemm titjib statistikament sinjifikanti u klinikament relevanti fis-sopravivenza minghajr progressjoni fil-pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalment avvanzat li kienu hađu Casodex (bicalutamide) meta mqabbla ma' dawċ li hađu l-placebo (58% u 69% f'pazjenti li ma kinux qed jiġu ttrattati bir-radjuoterapija jew bil-kirurgija).

Il-benefiċċju hu generalment funzjoni tal-progressjoni tar-riskju u fil-pazjenti b'mardiet lokalment avvanzati, l-benefiċċju jitnaqqas wara l-kirurgija jew f'każijiet fejn ir-radjuoterapija jkollha probabbiltà qawwija li twassal għall-fejtan.

B'referenza għall-adegwatezza tat-trattament fil-grupp tal-placebo fl-istudji EPC, billi fi żmien il-bidu ta' dawn l-istudji, ma kienx hemm qbil dwar l-istandard tal-kura fil-kanċer tal-prostata lokalment avvanzat (kif għadu sal-lum), id-disinn empiriku ta' dawn l-istudji, li qabblu Casodex (bicalutamide) 150mg jew il-placebo meta mogħti bħala żieda mal-"kura standard" hu meqjus raġonevoli. L-ebda studju EPC ma rrakkomanda li t-trattament jitwaqqaf lil pazjenti fil-grupp tal-placebo sakemm ikun hemm progress kliniku. Il-livelli medjani tal-PSA fil-bidu tat-terapija attiva għal kull wieħed mis-sottogruppi huma 'l fuq mil-livelli msemmija fil-gwidi attwali ta' l-Assoċjazzjoni Ewropea ta' l-Uroloġija (EAU).

Naturalment, dawn ir-riżultati għandhom jiġu bbalanċjati mal-kwistjonijiet magħrufa hađna tat-tolerabbiltà ta' Casodex (bicalutamide). Il-kobor tas-sider u l-uġiġh fis-sider intwerew (prinċipalment fl-ewwel sena ta' l-istudju) u jistgħu jiġu ġestiti f'hađna pazjenti. Fl-istudji kliniċi, dan kien sever f'madwar 5% tal-pazjenti. Il-kobor tas-sider jista' ma jirrisolvix ruħu waħdu wara t-twaqqif tat-trattament, partikolarment jekk it-trattament kien għal-tul mhux hażin ta' żmien. Il-linji gwida ta' l-EAU jissuġġerixxu l-użu profilattiku tar-radjuazzjoni tas-sider, tamoxifen jew l-inibituri ta' aromatase biex jiġu ġestiti dawn is-sintomi, għalkemm ma ngħatawx liċenzja għal dan l-użu.

L-analiżi addizzjonali mitluba għat-tagħrif dwar l-istudju ta' l-EPC tikkonferma żieda ikbar fir-riskju għall-mewt ikkodifikata bħala kollass tal-qalb (madankollu, bl-ebda riskju globali żejjed fis-sistema kardjovaskulari), żieda fir-riskju ta' sintomi uroġenitali (inkluż il-kobor tas-sider u l-uġiġh fis-sider) prinċipalment matul l-ewwel sena tad-dhul ta' pazjenti fl-istudju, u jindikaw ukoll in-nuqqas ta' effetti mhux mixtieqa fl-avvenimenti tromboembolitiċi matul is-sorveljanza tal-pazjent (appoġġjata minn sensiela ta' avveniment mhux konsistenti ma' l-effetti ormonali). Ma kienx hemm evidenza ta' żieda fil-mortalità globali.

B'referenza għall-mortalità mill-kollass tal-qalb, id-Deteneturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq issottomettew ammont limitat ta' tagħrif ġdid minn meta giet valutata l-aħħar il-kwistjoni, jiġifieri r-riżultati ta' studju kliniku iehor, analiżi riċenti tal-pubblikazzjonijiet u analiżi rivedutata tad-*database* tas-sigurtà. In-numri involuti huma relattivament baxxi, m'humix konsistenti għal perjodu twil ta' żmien u xi drabi m'humix ta' min joqġhod fuqhom fl-għażla tal-kawża tal-mewt. Madankollu, ma tistax tiġi eskluża assoċjazzjoni ma' bicalutamide.

Waqt li t-tendenza ta' l-effetti mhux mixtieqa ssahhaħ l-argument kontra sehem għal livelli elevati ta' estrogeni, hu magħruf li l-muskolu tal-qalb li għandu riċetturi għall-androgeni, jista' jiġi affettwat minn nuqqas fit-tul ta' l-androgeni. Madankollu, l-għadd ta' każijiet involuti hu relattivament baxx, u m'hemmx relazzjoni temporali ċara.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'kollass tal-qalb kellhom fatturi konfondenti waqt id-dhul fl-istudju, u l-valutazzjoni tal-każwalità ta' l-investigaturi għall-imwiet kollha attribwiti għall-kollass tal-qalb "ma kinitx relatata". Dwar l-imwiet mill-kollass tal-qalb, l-allokazzjoni tal-kawża tal-mewt hi meqjusa mhux ta' min joqġhod fuqha, u saru biss ftit awtopsji.

Minhabba n-numru żgħir ta' suġġetti relevanti, wieħed ma jista' jasal għall-ebda konklużjoni dwar il-kontribut ta' tamoxifen jew tar-radjuoterapija għar-riżultati kardjovaskulari, jew għal jekk il-preżenza ta' tamoxifen kellhiex effett sinerġetiku fuq l-effikaċja. Madankollu, ma kienx possibbli li jkun esklużi kompletament xi avvenimenti tromboembolitiċi bħala spjegazzjoni kontributorja għaž-żieda fil-mortalità kardjovaskulari.

Għad hemm il-htieġa għal iktar studju dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari. Sa jsir studju farmakoepidemioloġiku ġdid bħala parti minn Pjan għall-Ġestjoni tar-Riskju (RMP) li sar qbil dwaru, bil-għan li jkun hemm għarfien aħjar dwar ir-riskju kardjovaskulari. L-għan ta' l-istudju kien li ssir stima ta' l-inċidenza tal-kollass tal-qalb, il-morbidità u l-mortalità kardjovaskulari fil-pazjenti bil-kanċer tal-prostata

meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Barra minn hekk, l-istudju sa jinkludi sotto gruppi ta' pazjenti bil-kanċer biex jinkludi dawk li qed jieħdu Casodex (bicalutamide), u dawk ittrattati b'analogi ta' l-LHRH, bit-tnehhija tat-testikoli, u b'terapiji ormonali oħra.

Ir-raba' analiżi tad-dejta ta' l-EPC se tkun mogħtija wkoll meta din tkun disponibbli.

Fl-aħħar nett, it-tagħrif dwar il-klass tal-qalb jibqa' ta' thassib u huwa inkonklussiv, iżda ma jbidilx b'mod sinjifikanti l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'pazjent b'kanċer tal-prostata lokalment avanzat. Madankollu, dan it-tagħrif jappoġġja l-pożizzjoni tal-Kumitat li l-indikazzjoni għandha tkun ristretta għal pazjenti magħżula b'kanċer tal-prostata lokalment avanzat b'riskju għoli ta' progressjoni tal-marda.

L-identifikazzjoni ta' dawn il-pazjenti tista' tkun ibbażata fuq il-kriterji bħal-livelli tal-PSA, Gleason score u l-istadju tal-marda. Hu diffiċli li tiġi definita popolazzjoni fil-mira iktar speċifika mit-tagħrif ta' l-EPC, u t-terminu ġenerali "riskju għoli" jakkomoda ahjar id-differenzi kbar bejn il-prattika lokali u l-bidliet inevitabbli fl-istandard tal-kura, u jikkonsidra l-hafna fatturi varjabbli fil-pazjent individwali li jistgħu jikkontribwixxu għar-riskju ta' progressjoni. Il-pazjenti u l-professjonisti kliniċi għandhom jiddeċiedu liema hu l-iktar trattament xieraq fuq bażi individwali, wara li jkun ddiskutew l-aspetti ta' l-effikaċja u t-tollerabilità ta' kull trattament disponibbli, ir-riskji kollha magħrufa għall-progressjoni tal-marda, u wara konsiderazzjoni ta' l-istil tal-ħajja tal-pazjent. L-SPC ġie emendat kif xieraq u f'Taqsim 5.1 jinnota li, għal pazjenti b'marda lokalment avanzata "tnaqqs fir-riskju tal-progressjoni oġġettiva tal-marda...kien l-iktar evidenti f'dawk il-pazjenti bl-ogħla riskju ta' progressjoni tal-marda. Għalhekk, il-professjonisti kliniċi jistgħu jiddeċiedu li l-aqwa strateġija medika għal pazjent b'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda, partikolarment fil-kuntest tas-sorveljanza tat-tnehhija radikali tal-prostata, jista' jwassal għal posponiment tat-terapija ormonali sakemm ikun hemm sinjali li l-marda tkun qed tagħmel progress." Sezzjoni 5.1 ta' l-SPC tinkludi wkoll sommarju tar-riżultati ta' l-effikaċja mill-istudju ta' l-EPC.

RAĠUNIJIET GĦALL-EMENDI TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Billi

- Il-Kumitat ikkonsidra r-referenza magħmula skond l-artiklu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għall-prodotti mediċinali li fihom bicalutamide 150 mg.
- Il-Kumitat ikkonsidra li bicalutamide 150 mg hu effettiv fit-trattament tal-kanċer tal-prostata lokalment avanzat; madankollu s-CHMP ikkonsidra li l-indikazzjoni terapewtika m'għandhiex tkun ristretta għat-trattament ta' pazjenti b'riskju għoli ta' progressjoni tal-marda.
- Fl-isfond tat-tagħrif disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li l-assocjazzjoni potenzjali bejn l-użu ta' bicalutamide 150 mg u l-klass tal-qalb ma tistax tiġi eskluża u allura qies li għad hemm bżonn ta' iktar studju dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari. Biex jindirizza dan it-thassib, se jsir studju epidemologiku ġdid, bħala parti mill-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju.
- Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' prodotti mediċinali li fihom bicalutamide 150 mg li l-indikazzjonijiet ristretti li dwarhom hemm qbil, hu favorevoli.

Minhabba f'hekk, is-CHMP irrakkomanda t-tkomplija ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali kollha u l-ġhoti ta' Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-applikazzjonijiet imsemmija fl-Anness I ta' l-Opinjoni skond l-emendi għat-taqsimiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, stabbiliti fl-Anness III ta' l-Opinjoni.

ANNESS III

EMENDI FIS -SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

**Nota: Dan l-Anness III (Emendi fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott) huwa dak li kien Anness mad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni dwar din ir-referenza għall-Artikolu 31 dwar bicalutamide 150mg li jikkonsisti fi prodotti mediċinali.
It-test kien validu dak iż-żmien.**

Wara id-Deċiżjoni tal-Kummissjoni, l-awtoritajiet kompetenti ta' l-Istati Membri għandhom jaġġornaw l-Anness III kif mehtieg. Għalhekk, l-Anness III mhux neċessarjament ser jirrifletti it-test preżenti.

EMENDI LI JRIDU JIĠU INKLUŻI FIS SEZZJONIJIET RELEVANTI TAS –SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT GHAL PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM BICALUTAMIDE 150MG

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

[.....]

[Isem ivvintat] 150mg huwa indikat kemm wahdu jew bhal għajnuna wara li titnehha l-prostata jew radjuterapija, f'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalment avanzat, b'riskju għoli li tinfirex il-marda.

[.....]

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

[.....]

CASODEX (bicalutamide) 150mg kien studjat bħala trattament għal pazjenti bil-kanċer tal-prostata mingħajr metastasi, lokalizzat (T1-T2, N0 jew NX, M0) jew lokalment avanzat (T3-T4, kwalunkwe N, M0; T1-T2, N+, M0) f'analizi kombinata ta' tlett studji kontrollati double-blind bi placebo b'8113-il pazjent fejn CASODEX ingħata bħala terapija ormonali immedjata jew bhal għajnuna wara li titnehha l-prostata jew radjuterapija (l-aktar b'raġġ ta' radjazzjoni esterna). F'medjan ta' 7.4 snin follow-up, 27.4% u 30.7% tal-pazjenti kollha li ġew trattati b'CASODEX jew placebo, rispettivament, kellhom progressjoni oġġettiva tal-marda.

Tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni oġġettiva tal-marda dehret fost bosta gruppi ta' pazjenti, imma kienet l-aktar evidenti f'dawk bl-ogħla riskju ta' progressjoni tal-marda.

Għalhekk, dawk li jmexxu l-klinika jistgħu jiddeċiedu li l-aħjar strateġija medika għal pazjent b'riskju baxx ta' progressjoni tal-marda, l-aktar f'xenarju ta' terapija aġġuntiva wara t-tnehhija radikali tal-prostata, hija li tiġi differita t-terapija ormonali sakemm ikun hemm sinjali ta' progressjoni tal-marda.

Ma dehret l-ebda differenza fis-sopravivenza totali f'medjan ta' 7.4 snin ta' follow up, bi 22.9% mortalità (HR = 0.99;95% CI 0.91 sa 1.09) . Madankollu xi tendenzi kienu evidenti f'analizi ta' sottogrupp esploratorju.

Dejta għal sopravivenza mingħajr progressjoni u sopravivenza totali f'pazjenti bil-marda lokalment avanzata hija migbura fil-qosor fit-tabelli li ġejjin:

Tabella 1 Sopravivenza mingħajr progressjoni f'marda lokalment avanzata skond is-sottogrupp tat-terapija

Analizi tal popolazzjoni	Każijiet (%) f'pazjenti fuq CASODEX	Każijiet (%) f'pazjenti fuq placebo	Proporzjon ta' periklu (95% CI)
Stennija bl-attenzjoni	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 to 0.73)
Radjuterapija	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 to 0.78)
Tnehhija radikali tal-prostata	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 to 0.91)

Tabella 2 **Sopravivenza totali f'marda lokalment avanzata skond is-sottogrupp tat-terapija**

Analizi tal popolazzjoni	Mwiet (%) f'pazjenti fuq CASODEX	Mwiet (%) f'pazjenti fuq placebo	Proporzjon ta' periklu (95% CI)
Stennija bl-attenzjoni	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 to 1.01)
Radjuterapija	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 to 0.95)
Tnehhija radikali tal-prostata	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 to 1.39)

Ghal pazjenti b'marda lokalizzata li qed jirċievu CASODEX wahdu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza minghajr progressjoni. F'dawn il-pazjenti kien hemm ukoll tendenza lejn tnaqqis fis-sopravivenza meta mqabbel ma' pazjenti li qed jirċievu placebo (HR=1.16; 95% CI 0.99 sa 1.37). Il-profil tal-benefiċċju kontra r-riskju għall-użu ta' CASODEX mhux meqjus favorevoli f'dan il-grupp ta' pazjenti.

[.....]

ANNESS IV

KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtorijtajiet Nazzjonali Kompetenti (NCA), ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza (RMS), għandhom jizguraw li d-Detenturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Għandu(hom) isir(u) studju(i) farmakoepidemioloġiku(ċi) ġdid (godda) biex ir-riskju kardjovaskulari jinftehem aħjar. L-ghan ta' dan l-istudju għandu jkun l-istima ta' l-inċidenza tal-kollass tal-qalb, mortalità u morbidità kardjovaskulari f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata, meta mqabbla ma' dawg tal-popolazzjoni ġenerali. Barra minn hekk, l-istudju għandu jinkludi l-gruppi bil-kanċer tal-prostata biex ikunu inklużi dawg ittrattati bl-analogi ta' LHRH, bit-tneħħija tat-testikoli, u b'terapiji ormonali ohra. Ir-riżultati għandhom jiġu rrappurtati lill-RMS u lill-NCAs fejn bicalutamide 150 mg hu awtorizzat.
- Ir-riżultat tar-raba' analiżi tat-tagħrif ta' l-EPC għandha tingħata lill-RMS u lill-NCAs fejn bicalutamide 150 mg hu awtorizzat
- Għad-Detenturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, minbarra l-attivitajiet ta' vigilanza farmakoloġika ta' rutina, għandu jkun hemm zieda fis-sorveljanza u ta' riskji identifikati jew potenzjali, fosthom:

Il-kollass tal-qalb

Il-falliment tal-fwied

Il-mard fil-borża ta' madwar il-pulmun

Il-kanċer tas-sider

Rapporti dwar it-tqala fis-shab ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu bicalutamide